

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ

**ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРИОБИОЛОГИИ
И КРИОМЕДИЦИНЫ**

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**Плацента: криоконсервирование, клиническое
применение**

Под общей редакцией

АКАДЕМИКА НАН УКРАИНЫ

А. Н. ГОЛЬЦЕВА

**ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК,
ПРОФЕССОРА**

Т. Н. ЮРЧЕНКО

Харьков – 2013

УДК 618.76:615.014.41

Рецензенты:

Проф. С.Ю.Масловский

Проф. А.Ю. Петренко

Редактор: Л.В. Рудоман

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРИОБИОЛОГИИ И КРИОМЕДИЦИНЫ

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ГП «МЕЖВЕДОМСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КРИОБИОЛОГИИ И
КРИОМЕДИЦИНЫ НАН, АМН и МОЗ УКРАИНЫ»

Плацента: криоконсервирование, клиническое применение / Под общей редакцией акад. НАН Украины Гольцева, проф. Т. Н. Юрченко. – 2013. – 268 с.

Авторський колектив: Блажко Е.В., Бобирева Л.Е., Гераскина Л.Р., Грищенко В.И., Губина-Вакулик Г.И., Дворник И.Л., Евтерева И.А., Ждан В.Н., Зварич П.Р., Капустянская А.А., Кузмина И.Ю., Липина О.В., Ломакова И.В., Луценко Н.С., Муризина И.Ю., Плотникова В.Н., Прокопюк В.Ю., прокопенко О.С., Резникова В.А., Строна В.И., Строна Д.В., Трифанов В.Ю., Феськова А.М., Феськова И.А., Шепитько В.И., Шепитько К.В., Юрченко Т.Н.

В предлагаемой вниманию читателей монографии освещены актуальные вопросы влияния криоконсервированной плацентарной ткани («Платекс–плацентарный») и ее экстракта («Криоцелл–экстракт плаценты») при некоторых патологических состояниях у человека. На большом клиническом материале показана целесообразность их использования в клинике внутренних болезней и акушерско-гинекологической патологии. Результаты исследований представлены в кандидатских и докторских диссертациях, а методы лечения вошли в практику многих ведущих лечебных учреждений Украины.

В книге представлены данные лабораторных исследований, которые помогут врачам целенаправленно использовать предлагаемые способы коррекции патологических состояний.

УДК 618.76:615.014.41

ISBN 978-966-2445-64-0

Памяти Учителя



Валентин Иванович Грищенко (1928-2010) – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Украины. В 1951 году окончил Харьковский медицинский институт. Работал в Харьковском НИИ ОХМД (1954-1956), Харьковском медицинском институте (1956-2010). С 1983 г. по 2010 г. – директор Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.

В.И. Грищенко – инициатор освоения и внедрения в Украине метода оплодотворения яйцеклетки человека вне организма, а также – нового направления в медицине – использования низких температур в акушерстве и гинекологии. Первым в Украине организовал аутобанк сохранения кордовой крови.

В.И. Грищенко автор более 1000 научных трудов, 21 монографии и 6 учебников, 148 патентов и авторских свидетельств на изобретения. Почётный изобретатель НАН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины. Лауреат Государственных премий в области науки и техники УССР, СССР, Украины, премий им. А.А. Богомольца НАН Украины, им. В.Ф. Снегирёва АМН СССР. Подготовил 35 докторов и 119 кандидатов медицинских и биологических наук.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Криобиология и криомедицина – сравнительно молодые отрасли науки, которые сформировались около 60 лет назад и предметом изучения которых является действие низких температур на объекты животного и растительного происхождения.

Развитию криобиологии и криомедицины способствовали фундаментальные исследования в области физики низких температур, биологии, медицины, химии, а также разработки новых биотехнологий, криогенного оборудования.

Значительный вклад в развитие этих наук внесли академики и чл.-корреспонденты НАН Украины Б.И. Веркин, Б.Г. Лазарев, И.М. Базов, Н.С. Пушкарь, В.И. Грищенко, А. Н. Гольцев и др).

В 1972 году Национальной академией наук по инициативе и при активной поддержке Президента академии наук Б. Е. Патона в Харькове был создан Институт проблем криобиологии и криомедицины, который по структуре, научной тематике, масштабу выполняемых исследований занял ведущее место среди структур аналогичного профиля, работающих в других странах мира.

Научные разработки Института посвящены исследованию фундаментальных проблем криоповреждения и криозащиты биологических объектов различного уровня организации, изучении механизмов устойчивости и адаптации к холоду биологических объектов в естественных природных условиях анабиоза.

Эти исследования легли в основу разработки условий для щадящего хранения клеток и тканей при низких температурах.

До появления криобиологии как науки и как «инструмента» для длительного хранения биологических объектов различного происхождения тканевая терапия основывалась на использовании физических и химических методов подготовки материала, которые отрицательно влияли на белковый состав тканей. С появлением криобиологических технологий появилась возможность избежать многих осложнений при заготовке тканей для дальнейшего использования. Согласно данным литературы тканевая и клеточная терапия, являющиеся разделом репаративной медицины, направлены на предупреждение или лечение заболеваний человека с использованием биологического материала, который прошел селекцию и был подготовлен соответствующим образом для

использования. Цель такой терапии – замещение, восстановление утраченных функций.

Применение в лечебной практике криоконсервированного материала плацентарного происхождения является продолжением работ академика В. П. Филатова в области создания биогенных стимуляторов и относится к тканевой терапии. Однако потребовалось много усилий и научных исследований для того, чтобы этот способ воздействия на организм был применен в клинической практике. Особый вклад в создание и пропаганду такого способа воздействия на организм внес академик НАН Украины В. И. Грищенко. Одним из мировых лидеров в этой области является Институт проблем криобиологии и криомедицины НАНУ, который занимается изучением проблем тканевой терапии комплексно: от фундаментальных разработок до экспериментальных исследований и клинического применения. Для внедрения в лечебную практику разработок Института было создано ГП «Межведомственный научный центр криобиологии и криомедицины НАН, АМН и МЗ Украины», которое способствовало созданию иммунобиологического препарата «Платекс–плацентарный».

Получаемые препараты представляют собой ткань плаценты, в них содержится большое количество биологически активных веществ, сохраненных при низкотемпературном хранении и которое в значительной мере определяет их лечебную эффективность и помогает частично или полностью восстановить утраченные функции, компенсировать повреждения, связанные с заболеванием, приостановить процесс старения, т.е. сделать жизнь человека более полноценной, повысить ее качество.

В экспериментальных исследованиях и при клинической апробации методов лечения с использованием предлагаемого криоконсервированного материала плацентарного происхождения выявлены механизмы специфического и неспецифического воздействия, заключающиеся в стимуляции репаративных возможностей организма и выраженном заместительном эффекте, выравнивании гомеостаза за счет включения нервной, иммунной и эндокринной систем. На основании мирового опыта Институт разработал способы получения, тестирования, замораживания – оттаивания клеток и тканей с сохраненными основными свойствами, поэтому они могут выполнять специфические функции после введения в организм. Таким образом, был создан технологический

процесс, в результате чего донорский материал приобрел свойства стандартного препарата, готового для использования.

Ученые Института проблем криобиологии и криомедицины Национальной Академии наук совместно с многочисленными специалистами высокой квалификации научно-исследовательских и лечебных учреждений внесли большой вклад в изучение важной и современной проблемы клеточной и тканевой терапии, что позволило Украине занять достойное место среди лидеров этого направления науки XXI столетия.

На большом клиническом материале показана целесообразность использования биологического криоконсервированного плацентарного материала при различных патологических состояниях. По этому разделу исследований защищены кандидатские и докторские диссертации.

Применение клеточных и тканевых препаратов ставит перед исследователями все новые задачи – ведь процесс познания бесконечен и безграничен. Получение новых данных поможет выяснить механизмы действия этих препаратов и, возможно, расширит область их применения. Важно отметить, что уже сегодня их использование достаточно эффективно и способствует повышению качества медицинской помощи населению нашей страны.

В книге изложены результаты совместных научно-практических исследований, в которых представлены не только клинические результаты действия препарата «Платекс – плацентарный», но и данные ряда лабораторных исследований, подтверждающих и объясняющих эти результаты.

ХАРАКТЕРИСТИКА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ БИОПРЕПАРАТОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

1. ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПОСЛЕДА

Плацента является неклассической высокоактивной железой внутренней секреции с высоким содержанием гормонов, микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ и ростовых факторов.

Биологически активные соединения плацентарной ткани обеспечивают рост и развитие организма плода. Кроме того, плацента – слабоиммуногенный орган, который выполняет иммунные функции за счет таких репродуктивных иммуномодуляторов, как хорионический гонадотропин, хорионический адренкортикотропный гормон, провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Так, хорионический гонадотропин активирует Т-лимфоциты и действует как активатор иммунной системы в целом, а хорионический адренкортикотропный гормон обеспечивает прямую и обратную связи между нейроэндокринной и иммунной системами. Децидуальный эндометрий синтезирует пролактин, который является естественным иммуномодулятором, способствующим реализации функций иммунокомпетентных клеток. Кроме того, пролактин является полипептидом, который имеет структурное и функциональное сродство с соматотропным гормоном. Это определяет его эффективность как стимулятора роста (обеспечение увеличения массы тканей, активизация процессов пролиферации) [1].

В плаценте выявлены пептиды, гомологичные гонадотропину и лактогену, которые выполняют функцию соматотропного гормона (СТГ) при внутриутробном развитии плода.

В ткани плаценты синтезируются инсулиноподобные факторы ИФР-1 и ИФР-2, которые относятся к соматомединам и опосредуют действие СТГ. В экстракте плаценты человека найден трансформирующий фактор роста (ТФР) м.м. 6000–20000 Да. Существуют данные, которые свидетельствуют, что эти пептиды стимулируют пролиферацию почечных клеток и конкурируют с

эпидермальным фактором роста (ЭФР) за связывание с его рецепторами. Из плаценты выделен и изучен фактор роста нервов (ФРН) и фактор роста фибробластов (ФРФ), регуляция синтеза которых осуществляется цитокинами. Существуют предположения, что метод регуляции такого синтеза может быть использован в лечении нейродегенеративных заболеваний. Плацента является источником фактора, который стимулирует рост эндотелия сосудов (СЕРФ), в ней присутствуют все компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Биологические свойства фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α) заключаются в иммуномодулирующем действии, а также геморрагическом некрозе некоторых видов опухолей, выработке противоинфекционного иммунитета [2].

Плацента содержит большое количество половых гормонов: эстрадиол, прогестерон, тестостерон, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хорионический тиреотропный гормон, хорионический адренкортикотропный гормон, лютеинизирующий и соматотропный гормоны, гипоталамические гормоны, альфа-фетопроtein, эндорфины, энкефалины, про- и противовоспалительные интерлейкины, ростовые факторы (инсулиноподобные факторы роста 1,2, гранулоцитарно-макрофагальный фактор и др.), эритропоэтин, гемопоэтические стволовые клетки [3–6]. Плацентарные гормоны имеют специфическую пространственную структуру, что позволяет им играть роль адаптогенов. В плаценте концентрация всех перечисленных гормонов очень высока и они находятся в физиологически сбалансированном соотношении.

В плаценте осуществляется синтез белков, например, трансформирующего фактора роста, который способствует процессам репарации и неоваскуляризации. Альфа-фетопроtein (АФП) в зависимости от дозы оказывает стимулирующее или ингибирующее действие на рост раковых и нормально развивающихся клеток. Причем в низких дозах он усиливает пролиферацию клеток, а в высоких – оказывает сильное цитостатическое и цитотоксическое действие на раковые клетки [7].

Характерной особенностью клеток плаценты является продукция целого комплекса ростовых факторов, то есть полипептидов разной структуры и размера, которые оказывают прямое или опосредованное стимулирующее влияние на скорость пролиферации клеток. К ним относятся факторы роста фибробластов,

трансформирующий фактор роста, ИФР-1 и ИФР-2, эпидермальный фактор роста и другие "белки беременности", которые выполняют функции стимуляции роста и дифференцировки клеток [1].

В плаценте преобладают средне- и низкомолекулярные белки (до 100 кДа). В липидный состав плаценты входят фосфолипиды, моноглицериды, триглицериды, цереброзиды, то есть широкий спектр биополимеров разнонаправленного действия, которые влияют не только на структуру мембранных компонентов клеток, но и на разные метаболические процессы. В плаценте находятся водо- и жирорастворимые витамины (А, Е, В1, В6, В2, Д), микроэлементы [4, 8].

В период физиологического течения беременности в тканях плаценты синтезируется ряд пептидов – структурных аналогов нейропептидов головного мозга (эндорфинов и энкефалинов), которые имеют иммуномодулирующий эффект. Их стимулирующее или ингибирующее действие зависит от исходной активности иммунокомпетентных клеток и проявляется в регуляции иммунного ответа клеточного и гуморального типов. В плаценте также происходит синтез белков класса интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), одной из функций которых является индукция гуморальных факторов неспецифической резистентности, а трансформирующий фактор роста стимулирует репарацию за счет активации мезенхимальных клеток и процессов неоваскуляризации.

Морфологический состав плаценты достаточно сложен, этим можно объяснить ее функционирование в качестве железы внутренней секреции, синтезирующей разнообразные биологически активные вещества, гормоны, ферменты. По мнению некоторых авторов роль плаценты в регуляции роста эмбрионов обусловлена именно рядом факторов, которые стимулируют дифференцировку клеточных элементов за счет различных полипептидных соединений [3].

Рост плаценты в поздние сроки беременности, по некоторым предположениям, объясняется увеличением размеров существующих клеток, поскольку доказано, что количество ДНК в ее клетках в срок 34–36 недель не изменяется, то есть наблюдается гиперплазия клеток, которая сопровождается синтезом специфических протеинов.

Относительная стабильность биологических систем поддерживается постоянным "приливом" энергии извне. Характерными особенностями энергетического обмена плацентарной

ткани являются расхождения, связанные с этапами эмбриогенеза: на ранних этапах (бластоциста) расщепление глюкозы идет по пентозному пути и только после имплантации – по гликолитическому. До конца беременности в плаценте увеличивается скорость аэробного гликолиза. Эти процессы наиболее выражены в ворсинках хориона. В зрелой плаценте накануне родов снижаются эффективность окислительного фосфорилирования, активность некоторых регуляторных ферментов, потребление кислорода, синтез жирных кислот, производство НАДФ и активность глюкозо-6-фосфатазы, а также уменьшается количество гликогена. Гистохимическими методами была исследована в плаценте локализация эндотелиального фактора роста сосудов хориальной и амниотической оболочек и установлена зависимость его количества от сроков гестации.

Плацента – полифункциональный провизорный орган, который с помощью эссенциальных веществ обеспечивает баланс, развитие и протекцию нейроэндокринных и иммунологических отношений за счет выработки ее клетками ряда биологически активных веществ разной направленности действия.

Наличие в плаценте широкого спектра метаболически активных соединений, обеспечивающих развитие плода, привлекало внимание исследователей возможностью использования этой ткани в качестве источника естественных, сбалансированных соединений для коррекции нарушений на клеточном уровне при патологических изменениях в организме.

Механизм действия биологически активных соединений в организме в общих чертах можно представить следующим образом. В поддержании жизни высших организмов ключевую роль играет контроль пролиферации, дифференцировки и направленного движения клеток. Нормальное течение этих процессов обеспечивает правильное развитие и защитные реакции организма. Утрата или ослабление контроля могут быть причиной тяжелых заболеваний, включая рак, атеросклероз и др. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки осуществляется с помощью различных механизмов. Одним из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами.

Факторами роста называют группу белковых молекул, индуцирующих синтез ДНК в клетке. Обнаружено, что спектр воздействий на клетки этих компонентов гораздо шире, чем

предполагалось. Так, некоторые белки этой группы в зависимости от типа клеток-репондентов могут индуцировать дифференцировку и подавлять пролиферацию. Кроме того, к ним относят регуляторные полипептиды, модулирующие подвижность клеток, но не всегда влияющие на деление клеток. Главное отличие факторов роста от белковых гормонов – аутокринный (действие на ту же клетку и изменение ее функциональной активности) или паракринный (влияние на клетки, расположенные в непосредственной близости) механизмы действия. В организме человека и животных существует особая система биологических регуляторов, осуществляющих перенос специфической информации, необходимой для нормального функционирования, развития и взаимодействия клеток.

Полипептиды различной структуры и величины, оказывающие прямое или опосредованное стимулирующее влияние на скорость пролиферации клеток, могут быть объединены общим названием «полипептидные факторы роста» или «соматомедины» [3].

Новый класс информационных молекул получил название «цитомедины» («цитокины»), «клеточные медиаторы» [9, 10]. Пептидные биорегуляторы способны осуществлять специфическую связь малых групп клеток и таким образом влиять на их функциональную активность [11].

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 полипептидных веществ, имеющих общие биохимические и функциональные характеристики, среди которых важнейшими считают плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем цитокиновой сети. В связи с этим цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма наряду с нервной и гормональной [10].

Пептидные биорегуляторы являются по своему механизму действия факторами, способными оптимизировать, нормализовать функцию клетки. Они могут применяться при лечении заболеваний, сопровождающихся как сниженной, так и нормальной или повышенной функцией какого-либо органа, поскольку не повышают и не снижают функцию какого-либо органа, а только оптимизируют (адаптируют) ее к потребностям организма.

Известно, что внутренняя (эндогенная) регуляция осуществляется интегральной функцией нервной, эндокринной, иммунной систем, а также обширным комплексом эндогенных аминов, олигопептидов, простагландинов, лейкотриенов и др. Эти многочисленные системы образуют сложные, взаимосвязанные регуляторные связи, позволяющие корректно и тонко осуществлять быструю и плавную, кратковременную и длительную адаптацию функций всех систем организма человека к постоянно изменяющимся внутренним и внешним условиям, к действию естественных и патогенных факторов различной природы, поддерживать постоянство внутренней среды, осуществлять глобальные, генетически обусловленные метаморфозы (развитие плода, рост, половое созревание, старение).

Выяснилось, что многие “классические” эндогенные регуляторные системы, в первую очередь большинство пептидных и стероидных гормонов, реализуют свое действие в отдельных органах и

тканях-мишенях через системы специфических посредников, которые синтезируются в этих органах и тканях под действием гормонов и непосредственно осуществляют регуляцию функции клеток. К примеру, большая часть эффектов соматотропного гормона в организме человека реализуется системой соматомединов – семь (возможно больше) коротких пептидов, влияют на белковый и отчасти углеводный обмен, стимулируют рост хрящевой ткани; другая система пептидов – инсулиноподобные факторы роста реализуют общие анаболические эффекты соматотропного гормона и инсулина.

При изучении механизмов саморегуляции и кооперации различных компонентов иммунной системы, процессов кроветворения были выявлены различные специфические факторы (цитокины, лимфокины, гемопоэтины), которые по своей сути являются тканевыми гормонами, осуществляющими регуляцию большей частью в пределах органа, ткани, физиологической системы.

При изучении структурно-функциональной организации хроматина (сложный нуклеопротеидный комплекс, представляющий собой динамическую форму существования и функционирования ДНК в клеточном ядре как носителя наследственной информации) были выделены особые классы белков, осуществляющих регуляцию реализации генетической программы в различных типах клеток.

Эти и другие экспериментальные данные послужили основой для формирования представлений об эндогенной системе регуляции более низкого, чем “классические” системы, уровня, представленного тканеспецифическими регуляторными пептидами (РП), ассоциированными с хроматином.

Первые представители РП были выделены еще в начале 70-х годов, однако многие детали механизма их действия по-прежнему не ясны. Но, тем не менее, в общих чертах можно охарактеризовать специфику данной регуляторной системы. В отличие от “классических” эндогенных систем регуляции, воздействие которых в большинстве случаев ограничивается функциональной активностью клеток в органах-мишенях и слабо затрагивает процессы деления и созревания (дифференцировки) клеток, основное действие РП – деление и последующая дифференцировка специфических клеточных популяций. Они прямо влияют на митотическое равновесие, т.е. на соотношение делящихся, созревающих, функционирующих и отмирающих клеток. Проникая в ядро клеток и взаимодействуя с определенными локусами хроматина, РП регулируют важнейшие этапы в реализации генетической программы – оптимальный темп деления стволовых клеток, а именно:

- прохождение низкодифференцированными клетками-предшественниками стадий созревания с приобретением свойств зрелых клеток;

- поддержание оптимального спектра специфических ферментов и рецепторов в зрелых клетках, осуществляя тем самым регуляцию их функционального состояния;

- поддержание высокой активности неспецифических защитных и репарационных внутриклеточных систем, вследствие которой повышается выживаемость клеток и снижается темп апоптоза (активного самоуничтожения) клеток в нормальных и патологических условиях.

Именно влияние тканеспецифических РП на столь “фундаментальном” уровне определяет чрезвычайно широкие лечебно-профилактические свойства препаратов, полученных на основе плацентарной ткани.

Применение РП позволяет оптимизировать процессы регенерации (восстановления) в органах и тканях. Под оптимизацией в данном случае имеется в виду не только поддержание целостности органа или ткани в нормальных условиях, но и быстрое и

эффективное восстановление при остром или хроническом действии какого-либо повреждающего фактора, существенное снижение возможности (или темпа) развития патологических форм регенерации, например, разрастание фиброзной ткани, метапластическое перерождение клеток (как в случае цирроза) и др.

Регуляторные пептиды осуществляют защитное воздействие в отношении тропных к ним тканям, т.е. повышают резистентность клеток к условиям гипоксии, действию токсинов и иных повреждающих факторов. Этот эффект, вероятно, связан с поддержанием РП высокой активности клеточных репарационных, антиоксидантных систем, а также ряда неспецифических защитных факторов, в частности внутриклеточного пула глутатиона.

Регуляторные пептиды нормализуют обмен веществ в тканях. Поддерживая в клетках оптимальное количество и спектр рецепторов и ферментов, они тем самым влияют на эффективность процессов усвоения тканями питательных веществ и выведения продуктов метаболизма.

Низкомолекулярные РП влияют на функциональную активность тропных к ним органов и тканей в нормальных и патологических условиях. Поддерживая на оптимальном уровне численность зрелых, функционально активных клеток, а также их обмен веществ, РП обеспечивают фундаментальную основу для эффективной интеграции органов и тканей на уровне целостного организма под действием других эндогенных систем регуляции, адекватной адаптации их функционального состояния к изменяющимся потребностям организма.

Ткань плаценты продуцирует и содержит, как уже упоминалось, большое количество различных биологически активных веществ, способных обеспечивать выживание и/или стимуляцию регенерации поврежденных тканей реципиента за счет содержания стадиоспецифических белков и пептидов, антиоксидантов, перехватчиков активных форм кислорода, адаптогенов, противовоспалительных бактериостатических соединений, пептидов, стимулирующих иммунокомпетентные клетки и др. Таким образом, реализуется неспецифический механизм действия ткани плаценты – стимуляция регенеративных процессов [12].

Первым применять ткань плаценты начал академик В.П. Филатов, который в 40-х годах прошлого столетия предложил ее использовать как биостимулятор в виде сублимированного препарата

и экстракта ткани. Было выполнено большое количество работ, которые подтвердили ее эффективность при лечении разных патологий. Однако такие препараты имели существенный недостаток: после действия высоких температур для обеспечения стерильности резко уменьшалось количество биологически активных соединений белковой природы, а ткань разрушалась при нагревании и утрачивала жизнеспособность.

Современное состояние науки позволяет использовать передовые достижения физики, криобиологии и других смежных дисциплин для разработки биотехнологий, сохраняющих высокое качество материала после замораживания-отогрева. К их числу относится низкотемпературное хранение, которое обеспечивает максимально приближенные к нативному состоянию структуру и активность биологически активных соединений [13].

Разработанный метод криоконсервирования дает возможность качественной и тщательной проверки биологического материала для защиты пациента от инфицированности, а также применения естественных компонентов плацентарной ткани с сохраненными морфофункциональными характеристиками [14, 15].

Гипотермическое и низкотемпературное хранение ткани плаценты вызывает разной степени изменения, которые обусловлены режимами охлаждения и хранения. На основании полученных данных был усовершенствован метод низкотемпературного хранения ткани плаценты, а результаты экспериментального ее использования свидетельствуют, что действие биологически активных веществ в составе ткани плаценты реализуется через сложные механизмы их взаимодействия со структурно-функциональным профилем исследуемых внутренних органов и имеет выраженное влияние на течение воспаления. При экспериментальном воспалении применение биологически активных веществ плацентарной ткани позволяет нормализовать клеточные реакции в очаге воспаления и состояние периферической крови. Противовоспалительный эффект биологически активных веществ ткани плаценты проявляется ограничением альтеративных и усилением репаративных явлений [8]. Экспериментальные, в частности морфологические, данные позволяют констатировать, что после введения фрагментов ткани плаценты наблюдается стимуляция эндокринных органов, ткани печени, селезенки, яичников, улучшение трофики сердечно-сосудистой системы, повышение способности тканей к репарации.

Она влияет на органы-мишени, стимулируя их функцию и повышая неспецифическую резистентность организма к неблагоприятным факторам внешней среды и стрессовым ситуациям [16–18].

Введение фрагментов плаценты, содержащей широчайший спектр биологически активных соединений, гормонов, оказывает стимулирующее действие на структуру и функцию печени, в результате которого активируется ее трофическая, защитная и другие функции. Аналогичный эффект проявляется при введении фрагментов плаценты и на другие органы: селезенку, тимус, надпочечники, яичники. На введение криоконсервированной ткани плаценты организм отвечает активной адаптивной реакцией [19].

Кроме того, были выявлены выраженные потенциальные возможности защитной функции печени без увеличения массы печеночных клеток и признаков их повреждения. Стимулирующий эффект на стромальные и паренхиматозные элементы печени сопровождается усилением портальной гемодинамики, расширением синусоидных капилляров, а также адаптивным увеличением количества двуядерных клеток.

Установлено, что в селезенке реакция структурных элементов проявляется увеличением количества лимфатических фолликулов белой пульпы, что связано с реакцией органа на введение ткани криоконсервированной плаценты.

В надпочечниках и во вторичных фолликулах яичников при введении нативной или криоконсервированной плацентарной ткани реакция структурных элементов также находится в пределах физиологичной регенерации.

Установлено, что стимуляция структурных элементов тимуса аллогенной криоконсервированной тканью плаценты проявляется в утолщении соединительнотканной капсулы, увеличении количества сосудов в перегородках между дольками, а в корковом веществе – количества митозов клеток и макрофагов [20].

Важно отметить, что ни в экспериментальном, а в последствии и клиническом наблюдении, не было установлено негативного действия введенного биологического материала.

На основании экспериментальных данных изучения структурно-функциональных характеристик плацентарной ткани был оптимизирован технологический процесс ее криоконсервирования и долгосрочного хранения.

Наиболее интенсивное развитие тканевой терапии как фактора, который влияет на организменный гомеостаз, наблюдается в последние 15–20 лет [21–24]. Использование тканей, которые содержат биологически активные соединения в высокой концентрации, открывает новые возможности при лечении тяжелых состояний и в репаративной медицине, поскольку в ряде случаев фармакологические средства бывают не эффективными. Этим обстоятельством обусловлен поиск альтернативных путей активации естественного потенциала восстановительных, репаративных возможностей целостного организма [25, 26].

В результате многолетних исследований и разработок на основе плацентарной ткани был создан и сертифицирован иммунобиологический препарат "Платекс-плацентарный", нашедший широкое применение в клинической практике.

Получены экспериментальные данные об эффективности применения препаратов из ткани плаценты при лечении сахарного диабета, генерализованного пародонтита, атеросклероза и ишемической болезни сердца, климактерического синдрома, фетоплацентарной недостаточности, переломов, а также отоларингологических заболеваний [27, 28].

Существующие препараты группы "Платекс" относятся к тканевым препаратам, которые оказывают специфическое и неспецифическое действие за счет высокой концентрации гормонов, ферментов и других биологически активных веществ. Они корригируют иммунологические и гормональные показатели организма и повышают его устойчивость к неблагоприятным и аллергенным факторам, стрессам, предотвращают преждевременное старение организма, за счет чего эти препараты находят применение в гериатрической практике, способствуют нормализации сна, повышению потенции [21, 29].

Накоплен опыт лечения женщин с акушерско-гинекологической патологией (эндометриозы, заболевания гепатобилиарной системы, климакс, бесплодие). Использование ткани плаценты дает выраженный клинический эффект при фетоплацентарной недостаточности, иммунологическом конфликте в период беременности, гипоксии и гипотрофии плода. В комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца введение фрагментов ткани плаценты нормализовало метаболизм организма, снижало содержание холестерина в сыворотке крови, в результате

снижался риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 38 %. При лечении лор-заболеваний (язвенных, субатрофических и атрофических ринитов, крустозных ларингитов, синуситов) снижалось количество обсеменения патогенными микроорганизмами, повышался уровень секреторного иммуноглобулина А [30]. Отмечено выраженное снижение уровня сахара в крови у больных сахарным диабетом, у этой же категории больных отмечены улучшение микроциркуляции, уменьшение проявления вазо- и нейропатий, нормализация иммунологических показателей и показателей липидного и белкового обменов, регресс уровня диеновых конъюгатов [31].

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение криоконсервированной ткани плаценты на фоне экспериментального атеросклероза стимулирует нормализацию показателей липидного обмена в сыворотке животных и способствует появлению морфологических показателей регресса атеросклеротического процесса [32].

На основе экспериментальных и клинических исследований представлено теоретическое обоснование и новое решение научной задачи, направленное на повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием биологически активных соединений, которые входят в состав криоконсервированной плаценты человека, на коррекцию нарушений иммунного статуса, а также на стимуляцию регенерации тканей пародонта и остеогенеза кости альвеолярного отростка [33].

Исходя из того, что препараты из ткани плаценты зарекомендовали себя как высокоэффективные при лечении ряда патологий, нами были проведены исследования по определению концентрации некоторых гормонов и цитокинов во фрагментах криоконсервированной плаценты, которая применяется в качестве иммунобиологического тканевого препарата "Платекс-плацентарный". Этот препарат, как переживающий, может определенное время продуцировать в организме реципиента биологически активные вещества. Для сравнения в таблице 1 приведены справочные данные по содержанию этих веществ в сыворотке крови и собственные экспериментальные данные о концентрации этих веществ в препарате.

Известно, что хорионический гонадотропин (ХГ) (концентрация его по нашим данным в плаценте составляет $26,8 \pm 8$ мМЕ/мл)

принадлежит к пептидным гормонам и образуется клетками Ланганса ворсинок плаценты. Этот гликопротеид стимулирует стероидогенез и его интенсивность в желтом теле яичника. Концентрация ХГ наибольшая – на поверхности микроворсинок, клеток периферического трофобласта и клеточных островков.

Т а б л и ц а. Гормоны и биологически активные вещества в ткани плаценты

Название	Характеристика гормонов и биологически активных веществ	Сыворотка крови	Ткань плаценты
Альфа-фетопротеин	Активатор (или ингибитор) роста эмбриональных, трансформированных, активированных иммунокомпетентных клеток	2,5–13,1 мМЕ/мл	4290±75 мМЕ/мл
Хорионический гонадотропин	Активатор иммунной системы, стимуляция выработки стероидных гормонов (тестостерона и эстрадиола)	0–5 мМЕ/мл	26,8±8 мМЕ/мл
Эстрадиол	Репродуктивная функция, кардиопротекторное действие	30–120 пг/мл	2770±176 пг/мл
Прогестерон	Репродуктивная функция, кардиопротекторное действие	0,2–1,4 нг/мл	718±352 нг/мл
Пролактин	Влияние на развитие вторичных половых признаков, эритропоэтическое действие, регуляция жирового обмена	2,7–16,9 нг/мл	1800±195 нг/мл
АМГФ	Подготовка к беременности, процесс зачатия, нормальное развитие фетоплацентарной единицы	16–70 нг/мл	1470±173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляция лактации	340–540 нг/мл	1270±223 нг/мл
СТГ	Гормон роста, анаболическое действие	2–10 нг/мл	5,64 нг/мл

Фолликуло-стимулирующий гормон	Гормон гипофиза, индукция созревания фолликулов в яичниках и сперматогенез у самцов	9–25 МЕ/л	7,1±2,3 мМЕ/л
Лютеинизирующий гормон	Гормон гипофиза, секреция эстрогенов, прогестерона, тестостерона	13–21 МЕ/л	7,8±1,9 МЕ/л
Тестостерон	Дифференцировка и функционирование репродуктивной системы, анаболическое действие	менее 5 нМоль/мл	26±10 нМоль/л
Тиреотропный гормон	Стимуляция функции щитовидной железы, иммуномодулирующее действия	0,2–3,5 мМЕ/л	291±13 мМЕ/л
Название	Характеристика гормонов и биологически активных веществ	Сыворотка крови	Ткань плаценты
T4	Стимуляция обмена веществ, роста и дифференцировки тканей, процессы размножения, гемопоэз	10–23 пМоль/л	5,6±0,99 пМоль/л
T3	Стимуляция обмена веществ, роста и дифференцировки тканей, процессы размножения, гемопоэз	2,5–5,8 пМоль/л	2,1±0,6 пМоль/л
Кортизол	Обмен белков, углеводов, жиров и нуклеиновых кислот	150–660 нМоль/л	1392±515 нМоль/мл
G-CSF	Пролиферация клеток костного мозга		9,87 нг/мл

ФНО- α	Ингибитор пролиферации раковых клеток	0–6 пг/мл	84,5 пг/мл
IL-1 β	Регуляция дифференцировки по-липотентных стволовых клеток, иммуно-эндокринной системы и т.д.	0–40 пг/мл	201,7 пг/мл
IL-4	Регуляция дифференцировки полипотентных стволовых клеток, иммуно-эндокринной системы и т.д.	0–13 мг/мл	21,7 пг/мл
IL-6	Регуляция дифференцировки полипотентных стволовых клеток, иммуно-эндокринной системы и т.д.	0–10 пг/мл	114,9 пг/мл
Общий белок			76,5 \pm 14 мг/1 г ткани
Белки М.м. 20-100 кДа			70–80 %
Белки, М.м. ниже 20 кДа			20–30 %

К группе пептидных гормонов принадлежит также пролактин, который необходим для поддержания функции желтого тела. Пролактин – маммотропный гормон, концентрация его в плаценте составляет, по нашим данным, 1800 \pm 195 нг/мл. Это белок, который имеет широкий спектр действия, усиливает эффект стероидов на вторичные половые органы самцов, имеет эритропоэтическое действие, регулирует жировой обмен и вместе с адренкортикотропным гормоном нормализует водно-солевой обмен.

Второй группой гормонов, в соответствии с химической классификацией, являются стероидные гормоны, к которым принадлежат плацентарные эстрогены (женские половые гормоны),

синтез которых может происходить только в случае нормального функционирования плодовой и плацентарной систем метаболизма. Наиболее активный эстроген – эстрадиол, концентрация его в плаценте составляет, по нашим данным, 2770 ± 176 пг/мл. Как и все стероидные гормоны, он активизирует синтез определенных белков на генном уровне.

По нашим данным, содержание прогестерона в плаценте составляет 718 ± 352 нг/мл. Он синтезируется в яичниках лютеиновыми клетками желтых тел, способствует прохождению яйцеклеток через яйцеводы и образованию их белковой оболочки. Его физиологическое действие связано в основном с подготовкой организма самок к беременности и регуляцией процессов зачатия, родов и лактации. В матке он вызывает секреторные изменения эндометрия.

Приведенные данные позволяют считать плаценту полифункциональным органом, способным активно влиять на метаболические процессы в организме. Использование препаратов, полученных из плацентарной ткани, рассчитано на стимуляцию неспецифической резистентности организма, а также на повышение репаративных свойств поврежденных клеточных популяций.

2. СЫВОРОТКА КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Кордовая (плацентарная, пуповинная, фетальная) кровь (КК) – это кровь, которая остается в сосудах пуповины и плаценты после рождения ребёнка и его отделения от матери. По своему составу она не отличается от крови плода, которая является его внутренней средой, обеспечивает обмен и доставку к органам и тканям питательных веществ, кислорода и различных биологически активных веществ, синтезируемых плацентой. Эти вещества определяют рост и развитие тканей плода, регулируют его метаболизм [34, 35].

В настоящее время в науке и клинической практике накоплен большой опыт по изучению влияния КК на культуры клеток, ткани, органы и организм в целом. На основе КК созданы и используются в клинической практике препараты, которые относят к биоиммуномодуляторам. Основной особенностью КК является то, что в ее составе содержится сбалансированный комплекс соединений,

регулирующих обменные процессы, поддерживающих гомеостаз и иммунные взаимодействия в организме [28, 36, 37].

Сыворотка кордовой крови (СКК) отличается от сыворотки крови взрослого человека содержанием белков, углеводов, липидов, микроэлементов, гормонов, цитокинов. Для СКК характерно более низкое содержание общего белка, наличие более 60 специфических плацентарных белков, которые выполняют функции ферментов, гормонов, адаптогенов, опиоидных пептидов [38].

Содержащиеся в СКК вещества, которые способны регулировать иммунные реакции в организме, исследователи разделяют на гормоны, фетальные белки и цитокины. Многие из них являются специфическими для КК и в плазме взрослых доноров не содержатся или содержатся в следовых концентрациях. Эти вещества осуществляют сложные иммунорегуляторные и иммунострофические функции, обеспечивают развитие беременности, предотвращают отторжение плода и развитие аутоиммунных реакций, участвуют в формировании иммунной системы плода [39–42].

В СКК содержится ряд гормонов репродуктивной системы (эстрогены, прогестерон, аналоги гормонов гипофиза, гипоталамуса), контролирующих предимплантационную трансформацию эндометрия. Большое значение исследователи придают содержащимся в СКК так называемым фетальным белкам (фактор ранней беременности, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин и др.), функции которых до конца не изучены [1, 43, 44]. В состав СКК входят также цитокины, которые управляют развитием и гомеостазом иммунной системы, осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови и принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление. Цитокины принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом. На сегодня известно множество цитокинов, включающих монокины, хемокины, лимфокины, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, интерфероны [45, 46].

Были предприняты попытки выделения отдельных действующих веществ из компонентов КК и плаценты для использования в биологии и медицине, однако они остаются недостаточно эффективными, а получаемые плацентарные препараты – дорогостоящими, что ограничивает их применение в клинической

практике. В связи с этим более эффективными являются комплексные препараты СКК.

Таким образом, разработка на основе СКК биологически активных препаратов для клинического применения – одна из актуальных задач криобиологов. Для этого было исследовано влияние низких температур на СКК, изучено содержание основных белковых фракций СКК, ее реологические и диэлектрические свойства после криоконсервирования и хранения при разных температурах. На основе проведенных исследований была оптимизирована программа криоконсервирования и длительного хранения СКК, которая позволяет сохранить ее биологическую активность и обеспечивает возможность клинического использования. Экспериментально доказано, что для длительного хранения СКК оптимальной является температура жидкого азота [47–50]. Показано, что содержание в криоконсервированной СКК гормонов и белков беременности аналогично таковому в нативной сыворотке КК, доказано отсутствие ее эмбриотоксического и тератогенного действия, обоснованы показания к клиническому применению [51].

Проведенные в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины исследования по изучению влияния низких температур на сохранность СКК человека явились основой для разработки в ГП «Межведомственный научный центр криобиологии и криомедицины НАН, АМН и МОЗ Украины» препарата криоконсервированной сыворотки кордовой крови человека “Криоцелл–криокорд” (сертификат Министерства здравоохранения, Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения №005342 от 04.07.2006). Препарат сочетает свойства классического филатовского биостимулятора и многие свойства СКК за счёт того, что при его изготовлении используют низкие температуры, а не агрессивные термические и химические воздействия. Кроме того, большим преимуществом криоконсервирования является возможность исследования образцов СКК на отсутствие инфицированности возбудителями сифилиса, ВИЧ, гепатитов В и С, краснухи, герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмоза, микоплазмоза. Установлено, что “Криоцелл–криокорд” не токсичен и не оказывает побочных эффектов. Вышеизложенное позволяет эффективно использовать препараты СКК в клинической практике.

Препарат криоконсервированной СКК широко используется в акушерстве и гинекологии. Биологически активные вещества СКК участвуют в трансформации эндометрия, формировании фетоплацентарной системы, процессах иммуотрофики и адаптации организмов матери и ребенка [52]. Многие из этих веществ являются иммуносупрессорами, а некоторые стимулируют отдельные звенья иммунитета. Эти свойства СКК успешно используются в лечении и прегравидарной подготовке женщин с нарушениями репродуктивной функции вследствие антифосфолипидного синдрома – аутоиммунного заболевания, характеризующегося наличием антифосфолипидных антител и, как минимум, одним клиническим проявлением венозного либо артериального тромбоза или/и синдрома потери плода [53, 54].

Изучалось влияние препарата “Криоцелл–криокорд” на звенья патологического процесса при эндометриозе. Доказана эффективность этого препарата в восстановлении энзимного и гормонального гомеостаза. При включении его в схему лечения эндометриоза уменьшалась выраженность болевого синдрома, быстрее восстанавливалась репродуктивная функция [55].

“Криоцелл–криокорд” эффективен при лечении хронических сальпингоофоритов. Проведено сравнение клинической эффективности препарата криоконсервированной СКК с классическим биостимулятором “Полибиолоном”. Показано, что при использовании препарата “Криоцелл–криокорд” нормализуются показатели иммунной, эндокринной систем, восстанавливаются менструальная и репродуктивная функции, сокращается период реабилитации. При использовании в терапии “Полибиолона” наблюдается менее выраженный клинический эффект, что связано с высокой сохранностью биологически активных веществ в СКК, благодаря разработанным методам криоконсервирования и режимам хранения [49].

Клиническими исследованиями доказана возможность применения препарата “Криоцелл–криокорд” в хирургии в качестве иммуномодулятора. Показана его способность влиять на общий иммунитет, способствовать нормализации показателей иммунограммы, ускорять процессы репарации, снижать эндогенную интоксикацию, сокращать послеоперационный период и сроки реабилитации [56].

На примере комплексного лечения синдрома диабетической стопы показана способность препарата “Криоцелл–криокорд” влиять на васкуляризацию и регенерацию тканей, а также на синтез антител различных классов, нормализовать функции печени и поджелудочной железы [57].

“Криоцелл–криокорд” применяется для лечения стриктур пищевода, возникших вследствие хирургических вмешательств или ожогов. Применение инъекций препарата в рубец стриктуры по запатентованному нами методу у всех пациентов давало стойкий клинический эффект с позитивными отдаленными результатами [58].

Таким образом, показаниями к применению препарата “Криоцелл–криокорд” являются хронические воспалительные процессы различной этиологии, сосудистая патология, в том числе диабетического генеза, рубцовые изменения тканей, бесплодие, состояния, требующие коррекции иммунного статуса.

“Криоцелл–криокорд” обычно применяется внутримышечно по 1 мл через день, 5 инъекций на курс лечения. Противопоказаниями к применению препарата являются злокачественные новообразования.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ, СТОМАТОЛОГИЯ

ГЛАВА 1

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая в прошлом веке приобрела характер эпидемии в промышленно-развитых странах и странах постсоветского пространства, превратилась в актуальную социально-медицинскую проблему. В Украине смертность от ИБС в течение последних лет остается стабильно высокой – около 900 случаев на 100 тысяч населения, что является одним из наиболее высоких уровней смертности населения Западной Европы [1, 2].

Высокие показатели данного заболевания, которое приводит к временной потере работоспособности, дальнейшей инвалидизации людей разных возрастных групп, в том числе зрелого и молодого возраста, определяют актуальность исследований, в первую очередь, этиопатогенетических факторов развития этой патологии и во вторую - необходимость разработки адекватных методов реабилитации [3, 4].

Основным этиологическим фактором ИБС является воспаление сосудистой стенки, атеросклероз коронарных артерий, тромбоз сосудов сердца.

Как показали результаты многочисленных патоморфологических исследований [5, 6], тромбоз коронарных сосудов – следствие нестабильности атеросклеротических бляшек, в которых происходит накопление большого количества иммуноактивных CD4⁺T-лимфоцитов, продуцирующих γ -интерферон и активирующих макрофаги [1, 7–9], вследствие которого развивается тромбоз и в дальнейшем острый коронарный синдром (ОКС). Медиаторы воспаления могут усиливать апоптоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток, который приводит к «обнажению» высокотромбогенного матрикса. Под воздействием провоспалительных цитокинов, окисленных липопротеидами низкой плотности, эндотелий экспрессирует повышенное количество коллагеназы IV типа [1]. Деструкция коллагена в ответ на воспалительные стимулы усиливает десквамацию эндотелия,

предшествуя локальному тромбозу, вызванному первичной поверхностной эрозией. Даже без нарушения целостности эндотелия, его клетки, отвечая на воспалительные стимулы, в частности бактериальные и вирусные, продуцируют ключевой тромбогенный фактор, способствуя активации макрофагов [1, 10].

В последнее время наблюдается значительный прогресс в разработке новых биотехнологий с использованием тканевой терапии, а именно в профилактике и лечении коронарного атеросклероза. Имеются данные литературы о стимулировании ангиогенеза с использованием препаратов из эндотелия сосудов, фактора роста тромбоцитов, фактора роста фибробластов [11–15].

Результаты имплантации эмбриональных кардиомиоцитов [16, 17], трансплантации недифференцированных стволовых клеток, с помощью векторных вирусов [18, 19], которые тропны к кардиомиоцитам [20–22], показали не только возможность регенерации последних, но и восстановления структуры и функций миокарда. Известны единичные экспериментальные данные об использовании метода клеточной терапии в лечении ИБС [13, 20, 22–24].

КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Облитерирующий атеросклероз на фоне дислипидемии – одна из наиболее частых причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смерти больных. По данным ВОЗ такие осложнения атеросклероза, как ишемическая болезнь сердца, головного мозга и других органов в последние годы являются наиболее частыми причинами смертности населения во всем мире [25, 26]. Эта ситуация сохраняется, несмотря на усовершенствование терапевтических (медикаментозных) и эфферентных методов лечения, которые используются для повышения клиренса холестерина и атерогенных липопротеидов [27, 28].

Исследования последних лет установили, что основным этиологическим фактором атеросклероза являются нарушения липидного обмена, которые развиваются вследствие повышенного содержания общего холестерина, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также сниженной концентрации

липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). На этом фоне развивается хроническая системная воспалительная реакция организма, которая лежит в основе атеросклероза и индуцируется окисленными липопротеидами в результате оксидативного стресса, инфекционными агентами и другими неспецифическими стрессовыми факторами развития дислипидемии – повреждающего фактора атерогенеза.

Печень выполняет центральную роль в биосинтезе и метаболизме холестерина в организме. Кроме того, печень как орган определяет стабильную концентрацию липопротеидов в крови, в том числе и антиатерогенной фракции холестерина. Холестерин является приоритетным субстратом в синтезе желчной кислоты, при этом равновесие концентрации ЛПВП также определяет баланс общего холестерина в организме. В регуляции липидного обмена принимает участие моноцитарно-макрофагальная система, поэтому после введения клеток костного мозга наблюдается лечебный эффект, который обеспечивается увеличением концентрации апоЕ в крови за счет его продукции клетками моноцитарно-макрофагального звена.

Новые методы клеточной и тканевой терапии, которые направлены на нормализацию липидного обмена путем стимуляции функций органов и систем, обеспечивают адекватную регуляцию метаболизма липидов в организме [29].

Для реализации таких методов наиболее перспективно использование низких температур на основе результатов фундаментальных криобиологических исследований.

Развитие криобиологии позволило создать технологии, обеспечивающие долгосрочное хранение заготовленного материала и его тщательную проверку для безопасности пациента [30].

В связи с этим научный и клинический интерес вызывает использование препаратов плаценты в качестве корректирующего средства при гиперхолестеринемии для нормализации холестеринового обмена.

Тканевая терапия является одним из перспективных методов лечения дислипидемии и атеросклероза. Введенный биологический материал за счет биологически активных веществ активизирует собственные эндогенные механизмы регуляции восстановительных метаболических процессов.

В клинической практике имеются сведения эффективного применения криоконсервированной плацентарной ткани для лечения

некоторых заболеваний, в частности сахарного диабета, эндокринных нарушений, связанных с последствиями оперативных вмешательств на эндокринных и репродуктивных органах, апластических анемий и острого лейкоза, а также в нейрохирургии [31, 32].

Единичные работы свидетельствуют о достаточно позитивном влиянии тканевой терапии на течение болезни при тяжелой наследственной ее форме: болезнь Дауна, синдром Де Тони–Дебре–Фанкони и др. Введение криоконсервированной плацентарной ткани используют при лечении диффузных патологических процессов в печени, лучевой болезни в результате воздействия различных видов ионизирующего излучения и его последствий. Отмечены позитивные результаты использования плацентарной ткани в геронтологической практике [33, 34].

Результаты изучения биологических эффектов плацентарной ткани, которые используют в клеточной терапии, и их патогенетической роли в коррекции основных звеньев стабильной формы стенокардии напряжения, явились основой для проведения данного исследования.

Течение стабильной стенокардии напряжения оценивали на основании клинических данных, лабораторных методов диагностики, комплекса инструментальных исследований.

С целью стандартизации клинических данных использовали короткий опросник Роузе (J. Rouse, 1968).

Оценку функционального состояния миокарда проводили неинвазивными методами (электрокардиография в 12-ти общепринятых отведениях) и подтверждали велоэргометрией (ВЭМ) до лечебных мероприятий и после них. Отсутствие изменения на ЭКГ в покое не исключало диагноз ИБС поскольку у больных с тяжелым стенозирующим поражением коронарных артерий изменения на ЭКГ могут отсутствовать.

Проба с нагрузкой – метод диагностики, который наиболее часто используется для получения объективных доказательств имеющейся ишемии миокарда и важной информации о прогнозе течения болезни у пациентов с диагнозом ИБС. Длительность и сила нагрузки хорошо коррелируют с прогнозом состояния больного. Всем обследованным больным проводилась ЭКГ с ВЭМ. Критерием ишемии считали подъем сегмента ST, особенно в сочетании с остроконечным зубцом T, направленным кверху или вниз. Доказано, что подъем сегмента ST указывает на более тяжелую степень

ишемии, чем его депрессия, которая свидетельствует о фиксированной обструкции коронарной артерии. Депрессия сегмента ST на 2 мм и больше, особенно если она косо нисходящая, подтверждает наличие множественных коронарных стенозов.

ВЭМ-тест считался положительным при следующих клинических показателях: приступ стенокардии, снижение артериального давления на 25–30% от исходного, повышение артериального давления до 230/130 мм.рт.ст. и больше, приступ удушья, общая резкая слабость, головокружение, сильная головная боль, отказ больного продолжать тест, а также - электрокардиографических показателях: достижение максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), девиация сегмента ST более 1 мм, частые экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, нарушение AV – внутрижелудочковой проводимости, резкое снижение амплитуды зубцов R и T, углубление и распространение существующего зубца Q, переход зубца Q в комплекс QS.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) оценивали по величине пороговой мощности нагрузки. Если проба прекращена на нагрузке менее 150 кгм/мин (25 Вт), то ТФН очень низкая, что отвечает IV функциональному классу (ФК) стабильной стенокардии напряжения (СН). Пороговая нагрузка 300 кгм/мин (50 Вт) указывает на низкую ТФН (III ФК СН), 450–600 кгм/мин (75-100 Вт) – ТФН среднюю (II ФК СН), а 750 кгм/мин (125 Вт) и более – высокую (I ФК СН).

Лабораторные методы исследования. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали на основе результатов анализа промежуточных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, антиоксидантной защиты организма, а также определения активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и церулоплазмينا. Состояние липидного обмена определяли по уровню общего холестерина, холестерина ЛВП (ХСЛВП) и β -липопротеидов в сыворотке крови.

Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

] общий холестерин - ХСЛПВП
А= ХСЛПВП

Гемокоагуляционное состояние крови оценивали по уровню спонтанного гемолиза эритроцитов, толерантности плазмы к гепарину, протромбиновому времени по Quick и уровню фибриногена [34–36]. Состояние гуморального иммунитета определяли по содержанию иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии. Состояние клеточного иммунитета оценивали по уровню CD3, CD4, CD8, CD16, CD20.

**ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У
БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ
I–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА**

Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на клиническое течение стабильной стенокардии напряжения. С целью определения влияния криоконсервированной плацентарной ткани на ход стабильной стенокардии напряжения нами было обследовано и проведено лечение 85 пациентов, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении. Все больные были распределены на 2 группы:

I группа (контрольная) – 62 человека, которые получали только традиционное лечение;

II группа (опытная) – 23 человека, которым на фоне традиционной терапии вводили криоконсервированную плацентарную ткань человека (КПТ) – препарат «Платекс-плацентарный».

Для оценки эффективности проведенного лечения показатели анализировали через 3 и 6 месяцев.

При анализе динамики клинических проявлений у больных под воздействием традиционной терапии (табл. 1) мы наблюдали улучшение их состояния, что подтверждалось уменьшением частоты приступов стенокардии на 27,1% достоверным снижением суточной дозы нитросорбида на 16,8% и метопролола на 5,4%. Такая положительная клиническая динамика происходила на фоне повышения толерантности больных к физической нагрузке. После

проведенной терапии достоверно нормализовались показатели артериального давления. Таким образом, проведенная традиционная терапия оказывала достоверное позитивное влияние на клиническое течение стабильной стенокардии напряжения у больных контрольной группы.

Т а б л и ц а 1. Динамика клинических проявлений у больных стабильной стенокардией после традиционной терапии и введения препарата «Платекс–плацентарный»

Показатель	Традиционная терапия		Введение препарата «Платекс-плацентарный»		
	до лечения	после лечения	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
Частота приступов стенокардии в неделю	6,40±1,2 4	4,12±1,3 2	6,93±1,16	4,51±1,23 *	3,60±1,41* **##
Суточная доза нитросорбида, мг	36,3 ±2,11	30,21±1, 89 ^v	33,78±1,6 8	28,83±1,5 4*	25,62±2,05 **##
Предельная нагрузка, Вт	68,31±3, 01	81,12±2, 78 ^v	69,8±2,7 5	77,68±2,8 4 [#]	88,60±3,11 **##
Суточная доза метопролола, мг	82,7±2, 34	78,2±2,1 2	86,4±1,7 1	72,85±1,7 6*	70,55±1,76 **##
САД, мм.рт.ст.	159,3±3, 46	145,51±3, 32 ^v	162,5±2, 56	143,5±2,1 3*	135,8±3,17 **##
ДАД, мм.рт.ст.	112,1±1, 78	94,21±2, 73 ^v	109,7±2,8 9	91,13±2,2 1*	86,7±2,45* **##
Количество койко-дней	13,7±2,3	13,4±1,8 9	14,2±1,6	12,1±1,45	10,55±2,15

Примечания: ^v $p_{2-3} < 0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; * $p_{4-5} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения препарата; ** $p_{4-6} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев

после введения препарата; [#] $p_{3-5} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп через 3 месяца после лечения; ^{##} $p_{3-6} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп через 6 месяцев после лечения.

При анализе клинических проявлений через 3 месяца у больных II группы, которым на фоне традиционной терапии вводили КПТ, достоверно уменьшалась частота ангинозных приступов на 43,1%, снизилась суточная доза нитросорбида на 35,4%. У больных этой группы повысилась толерантность к физической нагрузке, о чем свидетельствовали увеличение предельной нагрузки при проведении ВЭМ на 32,8% (см. табл. 1) и уменьшении суточной дозы метопролола на 15,7%.

Необходимо отметить, что на фоне позитивной динамики течения стабильной стенокардии напряжения у 43,2% больных II группы наблюдалась нормализация показателей артериального давления. Систолическое артериальное давление (САД) уменьшилось на 8,7% и диастолическое (ДАД) – на 7,7%. Время пребывания больных в стационаре сократилось на 2,1 суток. Сравнивая показатели обеих групп через 3 месяца с момента начала лечения у больных II группы, мы выявили незначительную разницу между клиническими проявлениями, кроме показателя предельной нагрузки, который превышал контрольную величину на 14,3 %.

У больных II группы через 6 месяцев с момента начала лечения наблюдалась положительная динамика течения заболевания, (см. табл. 1), которая заключалась в уменьшении количества приступов стенокардии на 71,6% и суточной дозы нитросорбида на 62,6% по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. У больных повышалась толерантность к физической нагрузке и превышала ее на 68,5% по сравнению с данными до лечения. Выявлены уменьшение на 20,7% суточной дозы метопролола и последующая нормализация артериального давления, уменьшение САД на 16,4% и ДАД на 21% по сравнению с данными этой группы до лечения. У пациентов исследуемой группы количество койко-дней, проведенных в клинике, уменьшилось на 21,3%.

Нами установлена достоверная положительная динамика клинических проявлений заболевания после использования препарата «Платекс–плацентарный», так как количество приступов стенокардии

через 6 месяцев у больных I (контрольной) группы на 63,2% было больше чем во II группе. Выявлено также повышение на 14,3% толерантности к физической нагрузке у пациентов II группы по сравнению с контрольной. У больных II группы суточная доза метопролола была ниже на 12,3%, нитросорбида - на 58,2% по сравнению с контрольной. Комплексная терапия имела достоверное выраженное влияние на показатели артериального давления.

Таким образом, анализ динамики клинических проявлений у больных стабильной стенокардией напряжения установил позитивное влияние как базисной, так и комплексной терапии. Необходимо отметить, что у больных, которым вводили КПТ, эффективность и достоверность результатов терапии были более высокие и сохранялись на протяжении 6 месяцев. Так, в исследуемой группе достоверно улучшилось клиническое состояние, повысилась толерантность к физической нагрузке, что обусловило уменьшение доз антиангинальных средств.

Во время лечения у пациентов обеих групп достоверно нормализовалось артериальное давление и уменьшилось количество койко-дней пребывания на стационарном лечении, что имеет важное социально-экономическое значение.

Динамика иммунных показателей крови у больных стабильной стенокардией напряжения после введения препарата «Платекс-плацентарный». В обеих группах наблюдалось снижение уровня как клеточного, так и гуморального иммунитета, что свидетельствовало о развитии относительного иммунодефицита при стабильной стенокардии напряжения (см. табл. 1).

При изучении иммунологических показателей у больных исследуемой группы, которым было проведено дополнительное лечение в виде введения плацентарной ткани, обнаружено повышение уровня CD3⁺ в процессе всего периода наблюдения. Через 3 месяца после начала лечения этот показатель превышал соответствующий до лечения на 8,9%, через 6 месяцев он достоверно увеличился на 14,7%. Сравнивая конечные результаты лечения у больных обеих групп, мы выявили, что у тех, которым проводилась терапия криоконсервированной плацентарной тканью, общий уровень Т-лимфоцитов превышал на 12,1% контрольную величину, при этом достоверно вырос уровень Т-хелперов, о чем свидетельствовало его увеличение на 9,3% через 3 месяца и на 17% через 6 месяцев (табл. 2, приведена в конце раздела).

Соответственно достоверно уменьшилось количество Т-супрессоров на 12,5% во втором триместре после начала лечения. Коэффициент отношения $CD4^+/CD8^+$, определяющий общую активность иммунной реакции, у больных II группы повысился на 46,4%. Достоверная положительная динамика наблюдалась и через 6 месяцев с момента начала лечения.

Нами установлено, что соотношение $CD4^+/CD8^+$ у больных, которым проводилась тканевая терапия, превышало на 41,8% данный показатель у больных, которые получали традиционное лечение. Аналогично изменялось общее количество В-лимфоцитов, которое через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения увеличилось на 13,4 %.

Анализ динамики показателей гуморального звена иммунитета показал незначительный положительный эффект традиционной терапии. У больных II группы в первом триместре лечения наблюдалось повышение уровня IgG на 8,4% с постепенным снижением на 21% по сравнению с показателем до лечения. У пациентов основной группы уровень IgG был ниже на 14,5%, а через 6 месяцев он вырос на 46,1%. Динамика концентрации IgA в сыворотке крови была позитивной, но изменения были недостоверными.

Таким образом, тканевая терапия в виде подкожного введения фрагмента криоконсервированной ткани плаценты больным стабильной стенокардией напряжения модифицирует иммунное состояние организма, повышая его адаптационные возможности. Следует отметить, что IgG играет главную роль в связывании белков на поверхности клетки и последующем фагоцитозе.

Динамика изменений оксидативного стресса у больных стабильной стенокардией напряжения под воздействием тканевой терапии. У больных после лечения по традиционным схемам наблюдалась незначительная положительная динамика показателей гомеостаза, т.е. появились незначительные сдвиги показателей липидного обмена – тенденция к снижению уровня холестерина и β -ЛП, а также активности ПОЛ, динамика конечных продуктов которого практически не изменялась. Эти изменения проходили на фоне сниженной антиоксидантной защиты, что подтверждалось незначительными колебаниями показателей активности антиоксидантных ферментов. Уровень β -липопротеидов через 3 месяца после введения КТП достоверно уменьшился на 35% по

сравнению с таковыми до лечения. Через 6 месяцев его уровень был ниже исходного на 39,1%. Сравнение результатов позволило констатировать, что под воздействием тканевой терапии наблюдалась положительная динамика через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Так, уровень β -ЛП достоверно превышал контрольный через 3 месяца на 29%, через 6 месяцев на 33,5% (табл. 3, приведена в конце раздела).

Можно констатировать, что традиционная терапия с использованием основных антиангинальных средств не оказывала достоверного позитивного влияния на процессы липидного обмена, состояние свободного радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантную защиту. Использование тканевой терапии дополнительно к базисной способствовало дополнительному терапевтическому эффекту, который заключался в положительной динамике показателей липидного обмена.

Уровень холестерина через 3 месяца уменьшился в исследуемой группе на 11,4% и на 22% - через 6 месяцев наблюдения. При сравнении показателей концентрации холестерина у больных обеих групп было обнаружено, что у больных I группы он был ниже, чем у больных II группы на 23,4%. Через 3 месяца после введения препарата «Платекс-плацентарный» содержание ХСЛПВП повысилось на 19,4%, через 6 месяцев на 23,3%. На фоне положительной динамики липидного обмена наблюдали нормализацию коэффициента атерогенности. Так, под воздействием тканевого препарата через 3 месяца он уменьшился на 31,5% и на 44,7% - через 6 месяцев. По сравнению с контрольной группой он был ниже на 45,3% и по своим значениям приближался к норме.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что максимально лечебный эффект проявился на втором триместре после проведения тканевой терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что в после базисной терапии наметилась тенденция к улучшению показателей липидного обмена, что подтверждало позитивный эффект антиангинальной терапии, в то время как у больных II группы позитивно изменился липидный обмен, который положительно влияет на этиопатогенетические звенья развития атеросклероза.

Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты определяли по содержанию продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и активности антиоксидантных

ферментов (каталазы, супероксиддисмутаза – СОД, церулоплазмина).

У всех больных стабильной стенокардией напряжения до лечения были достоверно высокими показатели прооксидантной системы крови (табл. 3, приведена в конце раздела).

Уровень ДК под воздействием криоконсервированной плацентарной ткани имел достоверную позитивную динамику. Нами была установлена тенденция к снижению уровня ДК через 3 месяца, достоверному снижению на 12,6% через 6 месяцев с достижением уровня практически здоровых лиц (рис. 1). Необходимо отметить, что положительная динамика была более выражена во втором триместре после введения. Сравнение уровня ДК показало достоверное его снижение на 11,5% у больных основной группы. Уровень МДА через 3 месяца после введения препарата «Платекс–плацентарный» снизился на 18,5%, через 6 месяцев на 40,6% по сравнению с соответствующим показателем до лечения. Сравнивая результаты традиционной терапии и применения криобиостимулятора, мы обнаружили, что у больных II группы уровень МДА достоверно был ниже на 24,2% через 3 месяца и на 44,8% - через 6 месяцев после начала лечения по сравнению контрольным.

Уровень МДА после комплексной терапии у больных практически был такой же, как и у здоровых пациентов (рис. 2).

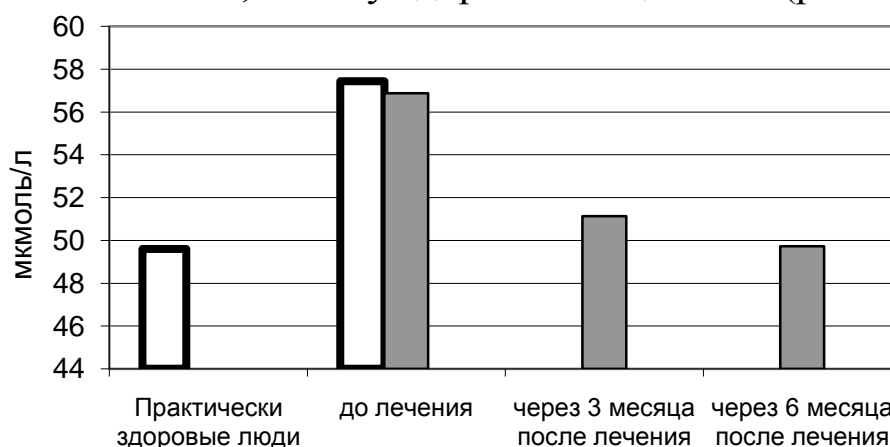


Рис. 1. Динамика показателей уровня ДК у больных стабильной стенокардией напряжения после введения препарата «Платекс–плацентарный». По вертикали – уровень ДК.

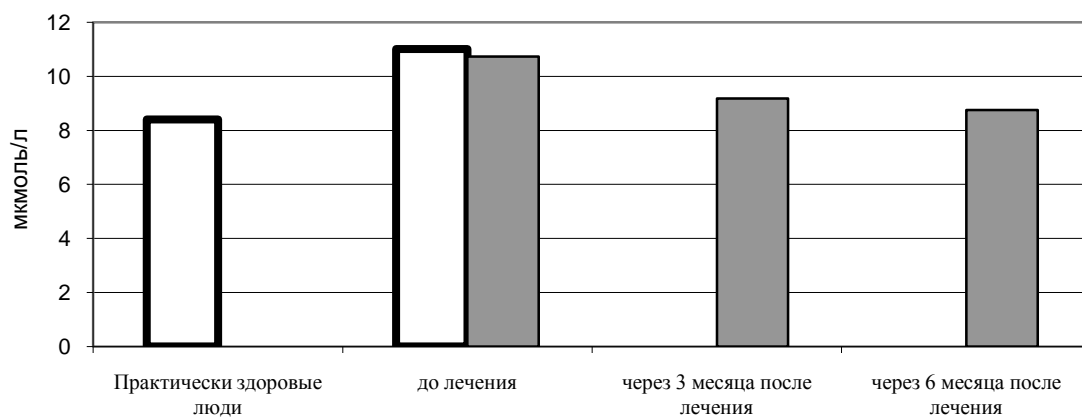


Рис. 2. Динамика показателей уровня МДА у больных стабильной стенокардией напряжения после введения препарата «Платекс–плацентарный». По вертикали –уровень МДА.

Полученные данные (табл. 3, приведена в конце раздела) дают возможность сделать вывод, что в соответствии со снижением активности ПОЛ через 3 месяца после введения препарата «Платекс–плацентарный» достоверно уменьшилась скорость гемолиза эритроцитов (СГЭ) перекисной природы на 19,1% по сравнению с таковым показателем до лечения, через 6 месяцев наблюдалось достоверное последующее снижение СГЭ на 50,5% по сравнению с данными в начале терапии. Сравнивая влияние традиционной и комплексной терапии на уровень СГЭ, мы установили, что у больных, которым вводили препарат «Платекс–плацентарный», этот показатель был на 22,5% достоверно меньше через 3 месяца и на 52,6% - через 6 месяцев с момента начала лечения по сравнению с больными, которые получали традиционную терапию.

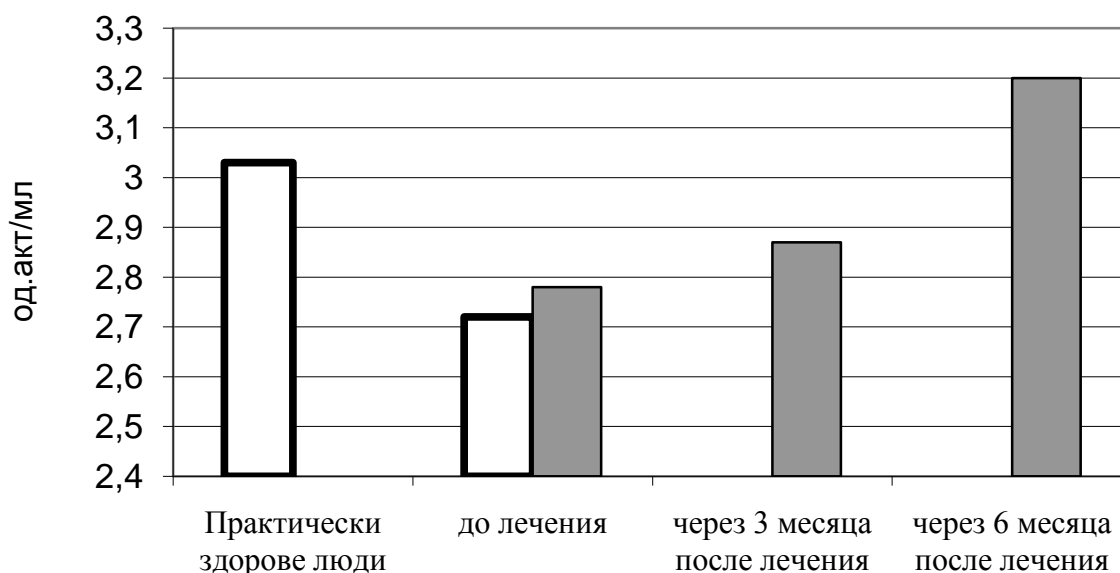
Следовательно, при оценке влияния традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата «Платекс–плацентарный» обнаружено позитивное влияние последнего на процессы ПОЛ, о чем свидетельствовало достоверное снижение содержания конечных продуктов СРО. Особенно интенсивно этот процесс протекал во втором триместре. Оценивая динамику показателей антиоксидантной защиты у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК под воздействием тканевого препарата мы выявили следующие изменения. Уровень активности каталазы (рис. 3) достоверно повысился только через 6 месяцев на 15,1% по сравнению с данными до лечения, в то время как через 3 месяца наблюдалась только тенденция к его нормализации.

Анализируя динамику активности СОД у больных под воздействием введенного препарата (рис. 4), мы выявили, что через 3 месяца активность СОД достоверно повысилась на 88,5% и на 122,1% - через 6 месяцев по сравнению с исходными данными и превышала показатель практически здоровых лиц.

Сравнивая активность СОД после использования разных методов коррекции, мы установили, что после применения тканевого препарата она была достоверно выше, чем у больных, которые получали традиционную терапию. Содержание церулоплазмина в сыворотке крови через 3 месяца после проведения тканевой терапии уменьшилось на 20,5 % по сравнению с показателем до лечения. Через 6 месяцев происходило дальнейшее снижение содержания церулоплазмина до 34,2% и приближалось к значению практически здоровых лиц. Сравнивая изменения содержания церулоплазмина, можно сделать вывод, что под воздействием лечения тканевым препаратом оно было ниже, чем в контрольной группе больных, которым проводилась традиционная терапия (табл. 3, приведена в конце раздела).

Таким образом, у больных стабильной стенокардией напряжения под воздействием КТП наблюдалось повышение активности общей антиоксидантной системы, наиболее положительная динамика была через 6 месяцев, о чем свидетельствовал рост активности каталазы и СОД при одновременном снижении содержания церулоплазмина.

Выявленные позитивные изменения клинической картины происходили на фоне нормализации липидного обмена, снижения ПОЛ при одновременной активации антиоксидантной защиты. Тканевая терапия способствовала повышению уровня иммунологических показателей состояния клеточного и гуморального иммунитета, что уменьшало количество койко-дней.



Пролонгация выраженного эффекта при комплексной терапии наблюдалась в течение 6 месяцев.

Рис. 3. Изменения показателей уровня активности каталазы у больных стабильной стенокардией напряжения после введения препарата «Платекс-плацентарный». По вертикали – ед. активности каталазы.

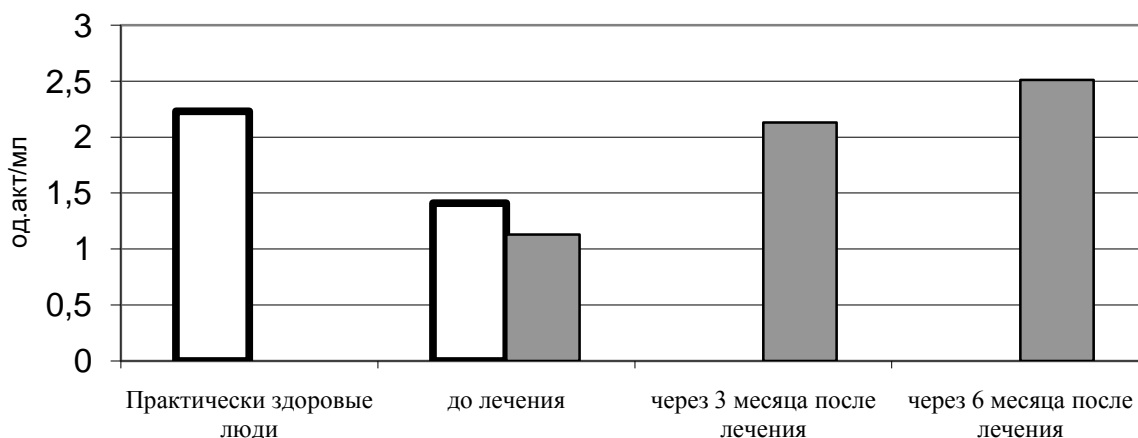


Рис. 4. Динамика уровня активности СОД у больных стабильной стенокардией напряжения после введения препарата «Платекс-плацентарный». По вертикали – активность СОД, ед. акт./мл.

Динамика клинических проявлений и показателей гомеостаза у больных стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК) под воздействием препарата «Криоцелл» (КЭП). Под наблюдением находилось 60 больных, которые были распределены на 2 группы: I (контрольная) – 35 человек, которые получали традиционную терапию; II (опытная) – 25 человек, которым на фоне традиционной терапии внутримышечно вводили КЭП. Все больные обследовались клинически. Для оценки динамики эффективности проведенной терапии пациенты обследовались через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

У пациентов после традиционной терапии наблюдалось улучшение клинического состояния, что подтверждалось уменьшением количества приступов стенокардии на 27,1%, снижением суточной дозы нитросорбида на 16,8% и 5,4% дозы метопролола. Такая положительная клиническая динамика происходила на фоне повышения ТФН и нормализации показателей

САД и ДАД, хотя они и не достигали показателей практически здоровых лиц (табл. 4, приведена в конце раздела).

При анализе клинических проявлений через 3 месяца у больных II группы, которым на фоне традиционной терапии вводили КЭП, достоверно уменьшилось количество приступов (на 24,1%), а также суточной дозы нитросорбида (на 15%). По результатам ВЭМ у пациентов исследуемой группы увеличилась предельная нагрузка на 18,6%, что свидетельствовало о повышении ТФН. Соответственно, у больных, которым вводили криопрепарат плаценты, уменьшилась суточная доза метопролола на 14,9% по сравнению с дозой до лечения. Необходимо отметить, что на фоне позитивной динамики течения стабильной стенокардии у 76,3% больных II группы наблюдалось снижение САД на 13,2% и ДАД - на 16,7% (табл. 4, приведена в конце раздела). Сравнивая показатели обеих групп через 3 месяца с момента начала лечения, мы обнаружили, что у больных II группы уровень предельной нагрузки достоверно превышал контрольную величину на 14,3%, а суточная доза метопролола уменьшилась на 8,7% по сравнению с контрольными показателями. Подобным образом изменялся показатель артериального давления: уровень САД через 3 месяца был ниже на 5,2%, ДАД – на 10,9% по сравнению с больными контрольной группы, которые получали традиционную терапию.

Анализируя изменение клинических проявлений стабильной стенокардии напряжения у больных II группы через 6 месяцев после начала лечения, мы констатировали незначительное ухудшение клинического течения заболевания, так как частота сердечных приступов несколько увеличилась, однако их выраженность была достоверно меньше, чем до лечения, соответственно недостоверно увеличилась суточная доза нитросорбида. У больных наблюдалось повышение ТФН, показатель предельной нагрузки превышал на 45,1% таковой до лечения на фоне незначительного повышения дозы метопролола. Кроме того, выявлена нормализация артериального давления (табл. 4, приведена в конце раздела).

Через 3 месяца была выявлена дополнительная положительная динамика клинических проявлений заболевания под воздействием введенного криопрепарата. Обнаружено превышение на 14,3% предельной нагрузки у больных II группы по сравнению с больными контрольной группы. Соответственно уменьшилась суточная доза метопролола, которая была ниже на 8,7% по сравнению с

контрольной величиной. Комплексная терапия имела выраженное позитивное влияние на показатели артериального давления: САТ у больных II группы через 3 месяца с момента начала лечения был ниже на 5,2%, ДАД – на 10,9% по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы больных, которые получали только традиционную терапию.

Через 6 месяцев достоверная положительная динамика наблюдалась при сравнении показателей толерантности больных к физической нагрузке. Уровень предельной нагрузки у больных II группы превышал на 21,3% соответствующий показатель больных контрольной группы. Подобные изменения установлены при измерении ДАД, уровень которого был ниже на 11,1% по сравнению с контрольной величиной.

Таким образом, нами выявлено позитивное влияние комплексной и традиционной терапии на динамику клинических проявлений у больных стабильной стенокардией напряжения I–II ФК. Необходимо отметить, что у больных, которым вводили криоэкстракт плаценты, эффективность предложенной терапии была достоверно выше, особенно в первом триместре с момента начала лечения, при незначительном снижении некоторых клинических показателей через 6 месяцев. В исследуемой группе больных, по сравнению с показателями контрольной группы достоверно улучшились клинические проявления заболевания, повысилась толерантность к физической нагрузке, которая обусловила снижение приема антиангинальных средств. Во время лечения у больных обеих групп достоверно нормализовалось артериальное давление, но у пациентов II группы данный показатель достоверно превышал контрольную величину в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о выраженном дополнительном терапевтическом эффекте КЭП.

Изменения иммунологических показателей крови у больных стабильной стенокардией после воздействия КЭП. При изучении иммунологических показателей у больных исследуемой группы нами установлено повышение общего уровня CD3⁺ в процессе всего периода наблюдения. Через 3 месяца показатель превышал соответствующий до лечения, на 16% через 6 месяцев он был меньше на 13,9% по сравнению с показателем до начала комплексного лечения. Сравнивая результаты через 3 и 6 месяцев у больных обеих групп, мы выявили повышение общего уровня Т-лимфоцитов на

15,9% и на 13,8 %, соответственно, по сравнению с показателями у больных контрольной группы, которые получали традиционную терапию. Через 3 месяца после проведенного комплексного лечения увеличилось содержание Т-хелперов на 24,5% и через 6 месяцев - на 20,9% по сравнению с соответствующим показателем до начала терапии. Соответственно уменьшился уровень Т-супрессоров в первом триместре и незначительно повысился во втором. У больных II группы через 3 месяца коэффициент $CD4^+/CD8^+$ достоверно повысился на 49,7%, а через 6 месяцев - на 31,8% по сравнению с соответствующим показателем до лечения. Нами выявлено, что показатель $CD4^+/CD8^+$ после комплексной терапии в первом триместре лечения достоверно превышал (на 87,6%) таковой у больных, которые получали традиционную терапию (табл. 5, приведена в конце раздела). Установлена нормализация уровня естественных киллеров: количество В-лимфоцитов через 3 месяца после комплексного лечения увеличилось на 18,6%, а через 6 месяцев – на 11%.

При исследовании влияния КЭП на гуморальное звено иммунного состояния больных мы установили его корригирующее влияние (табл. 5, приведена в конце раздела) на уровни IgG и IgA в первом триместре лечения. Через 3 месяца уровень IgG достоверно уменьшился на 23% и на 17,7% - через 6 месяцев. Сравнение показателей контрольной группы показало, что через 3 месяца после воздействия КЭП у больных исследуемой группы уровень IgG был ниже на 17,3%. Через 6 месяцев установлено достоверное отличие соответствующих показателей. Подобная положительная динамика наблюдалась и с уровнем IgA. В крови больных исследуемой группы он вырос на 66,4% через 3 и на 118,1% - через 6 месяцев. Динамика изменений концентрации в сыворотке крови IgM была позитивной, но изменения были недостоверны.

Таким образом, введение КЭП больным стабильной стенокардией напряжения влияет на иммунные показатели, повышая адаптационные возможности организма.

Следовательно, при изучении влияния КЭП на ход стабильной стенокардии напряжения обнаружено дополнительное позитивное влияние на клиническое течение заболевания, которое подтверждалось уменьшением или исчезновением ангинозных приступов, повышением ТФН, чем обусловлено уменьшение суточной дозы антиангинальных препаратов. Позитивные сдвиги

клинической картины происходили на фоне нормализации показателей липидного обмена, снижения процессов свободнорадикального окисления липидов с одновременной активацией антиоксидантных ферментов. Криоэкстракт плаценты положительно влиял на уровень иммунологических показателей клеточного и гуморального иммунитета. Необходимо отметить, что выраженный эффект комплексной терапии наблюдался в течение всего периода лечения, особенно в первом триместре.

Изменения показателей липидного обмена и оксидативного стресса у больных стабильной стенокардией под воздействием криоэкстракта плаценты. Анализ динамики результатов при стандартном лечении показал, что недостоверные изменения липидного обмена, активность ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты практически не влияли на показатели клеточного и гуморального иммунитетов (табл. 6, приведена в конце раздела).

Дополнительно использование КЭП привело к достоверной позитивной динамике показателей липидного обмена. Так, через 3 месяца уровни β -липопротеидов (ЛП) и холестерина достоверно уменьшились на 8,9%, а через 6 месяцев уровень β -ЛП незначительно повысился до 18,7% по сравнению с показателем до лечения. Сравнивая результаты лечения (после традиционной терапии и комплексного лечения), мы выявили достоверную положительную динамику через 3 и 6 месяцев после лечения. Уровень β -ЛП был ниже по сравнению с контрольной величиной через 3 месяца на 13,8%, через 6 месяцев разница в значениях была недостоверной. Уровень холестерина в исследуемой группе уменьшился на 19,8% через 3 месяца, в то время как через 6 месяцев обнаружено незначительное повышение уровня холестерина, хотя он был на 10,6% ниже, чем до лечения. Результаты лечения и показатели холестерина у больных II группы показали выраженное позитивное влияние введенного криоэкстракта. Уровень холестерина достоверно был ниже по сравнению с показателем у больных I группы на 19,4%. Во втором триместре лечения динамика показателей этих групп была недостоверной. Анализируя динамику содержания ХСЛПВП, мы обнаружили его повышение на 11% через 3 месяца и на 9,5% – через 6 месяцев.

Сравнение содержания ХСЛПВП с показателями у больных контрольной группы свидетельствует, что под воздействием препарата оно повысилось на 11%.

В соответствии с позитивной динамикой содержания атерогенных липопротеидов нами обнаружено и снижение КА у больных основной группы через 3 месяца на 23,7% и на 16,7% – через 6 месяцев по сравнению с соответствующими показателями до лечения. Сопоставляя контрольные величины КА, мы констатировали снижение этого показателя на 12%.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что максимально лечебный эффект проявился в первые 3 месяца после введения КЭП.

Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты оценивали по содержанию продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДГ), малонового диальдегида (МДА) и активности антиоксидантных ферментов (каталазы, СОД, церулоплазмина) в обеих группах больных до лечения и после проведенной терапии (табл. 6, приведена в конце раздела).

У больных I и II групп до лечения были достоверно высокими показатели прооксидантной системы крови. Изучая динамику активности свободнорадикального окисления липидов под воздействием криоэкстракта плаценты, выявили следующие изменения. Как следует из представленных данных, уровень ДК после введения КЭП имел достоверную позитивную динамику в течение всего периода наблюдения. Установлено, что их уровень снизился на 15,6% через 3 месяца по сравнению с показателем до лечения, а через 6 месяцев – на 20,2% и практически достиг уровня показателей ДК у здоровых лиц. Необходимо отметить, что положительная динамика была более выражена в первом триместре по сравнению со вторым, в котором наблюдалась только тенденция к нормализации показателя. Сравнивая показатели уровня ДК у больных обеих групп через 3 месяца с момента начала лечения, мы обнаружили достоверное его снижение на 13,8% у больных, которым вводили КЭП, по сравнению с соответствующим показателем у больных, которые получали традиционную терапию. Подобная динамика обнаружена и через 6 месяцев, когда уровень ДК у больных II группы был ниже на 12,6% по сравнению с контролем.

Уровень МДА через 3 месяца с момента начала комплексной терапии снизился на 25,1%, а через 6 месяцев – на 20,2% по сравнению с показателем до лечения (рис. 5).

Сравнивая данные традиционной терапии и лечения с применением криобиостимуляторов, мы обнаружили, что у больных

II группы уровень МДА достоверно был ниже на 23% через 3 месяца и на 18% – через 6 месяцев после лечения по сравнению с контрольной величиной. Уровень МДА после комплексной терапии у больных, которым вводили КЭП, почти не отличался от соответствующего показателя у практически здоровых лиц.

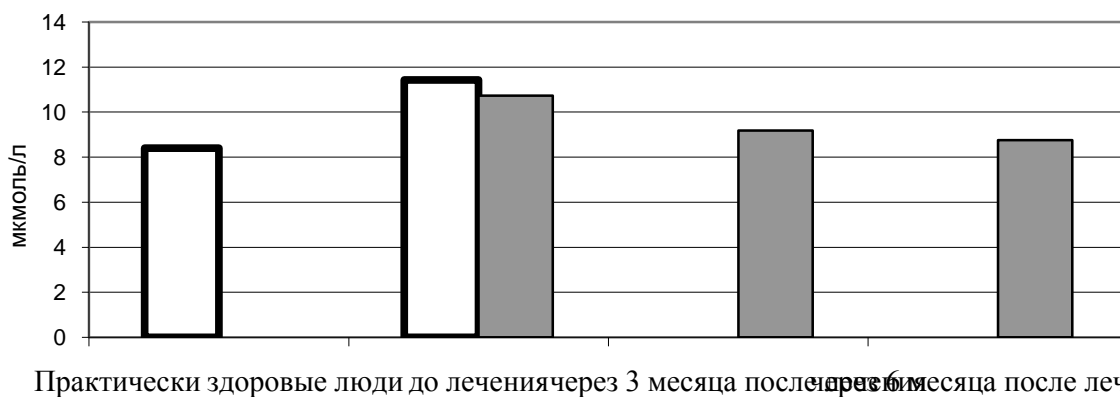


Рис. 5. Динамика показателей уровня МДА у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после введения криоэкстракта плаценты. По вертикали уровень МДА мкмоль/л.

В соответствии со снижением активности прооксидантной системы через 3 месяца после проведенного комплексного лечения скорость гемолиза эритроцитов (СГЭ) перекисной природы уменьшилась на 19,1% по сравнению с соответствующими показателями до лечения. Через 6 месяцев наблюдалось незначительное повышение СГЭ до 19,1% по сравнению с данными после терапии.

Нами обнаружено, что у больных, которым проводилось лечение с применением КЭП, этот показатель через 3 месяца был меньше на 47,4%, а через 6 месяцев уровень СГЭ у больных II группы по сравнению с больными, которые получали традиционную терапию, достоверно не изменился.

Следовательно, при оценке влияния традиционной терапии и комплексного лечения с включением криоконсервированного экстракта плаценты обнаружено его позитивное влияние на процессы перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало достоверное снижение содержания конечных продуктов СРО. Особенно интенсивно этот процесс происходил в первом триместре лечения. Оценивая динамику показателей антиоксидантной защиты под воздействием КЭП, мы выявили ряд изменений (рис. 6).

Уровень активности каталазы под воздействием комплексного лечения возрастал только через 3 месяца на 15,6% по сравнению с таковым до лечения, в то время как через 6 месяцев наблюдалась только тенденция к нормализации этого показателя. Активность СОД у больных под воздействием КЭП через 3 месяца повысилась на 29,7% и через 6 месяцев – на 18,1% по сравнению с исходными данными.

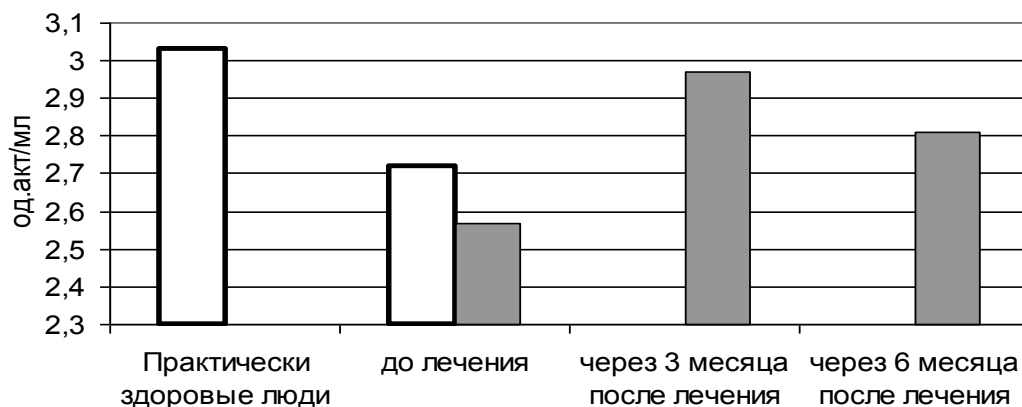


Рис. 6. Динамика показателей уровня каталазы у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после введения КЭП. По вертикали – уровень активности каталазы ед. акт./мл.

Сравнивая активность СОД при использовании разных схем коррекции антиоксидантной системы организма, мы установили, что под влиянием криоэкстракта плаценты активность СОД в течение всего периода наблюдения была достоверно выше, чем в группе больных, которые получали традиционное лечение (рис. 7).

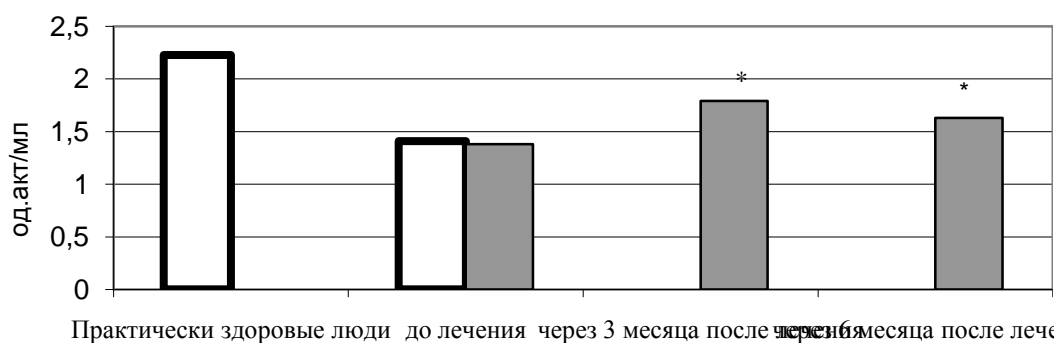


Рис. 7. Динамика активности СОД больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после введения КЭП. По вертикали – активность СОД ед. акт./мл.

Содержание церулоплазмينا через 3 месяца после введения КЭП уменьшилось на 26,6% по сравнению с соответствующим

показателем до лечения (табл. 6, приведена в конце раздела). Через 6 месяцев с момента начала лечения наблюдалось его последующее снижение у больных II группы, оно было более низким (на 19,8%) по сравнению с данными до лечения, приближаясь к норме. Таким образом, у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК после воздействия КЭП наблюдалось достоверное повышение активности антиоксидантной системы, особенно выраженная положительная динамика была установлена в первом триместре после проведенной комплексной терапии, о чем свидетельствовали повышение активности каталазы и СОД с одновременным снижением содержания церулоплазмина в сыворотке крови больных.

Кроме того, четко определялось положительное влияние такой терапии на клинические проявления заболевания, что подтверждалось уменьшением количества приступов стенокардии, повышением толерантности к физической нагрузке, что, в свою очередь, обусловило уменьшение суточной дозы антиангинальных средств. Такие сдвиги в клинической картине происходили на фоне нормализации липидного обмена, снижения процессов перекисного окисления липидов при одновременной активации антиоксидантной защиты. Введение КЭП обусловило нормализацию уровня иммунологических показателей клеточного иммунитета за счет цитотоксических лимфоцитов и гуморального звена иммунитета (снижение уровня IgG). Такие положительные результаты позволили уменьшить количество койко-дней пребывания больных на стационарном лечении. Необходимо отметить, что выраженный эффект от комплексной терапии наблюдался в течение всего периода лечения, особенно в первом триместре с момента начала лечения.

У больных, которые получали традиционную терапию, наблюдалась положительная динамика клинических проявлений, что обусловлено механизмами действия антиангинальных средств, доза которых мало изменялась в течение всего периода наблюдения, хотя в некоторых случаях мы наблюдали ее увеличение. Анализируя влияние традиционной терапии на биохимические показатели крови, мы установили незначительные позитивные изменения липидного обмена и нестабильное состояние показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также незначительное влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Т а б л и ц а 2. Динамика иммунологических показателей у больных стабильной стенокардией II–III ФК после традиционной терапии и введения препарата «Платекс–плацентарный»

Показатель	Практически здоровые лица	Традиционная терапия (n=25)		Применение препарата «Платекс–плацентарный» (n=23)		
		до лечения	после лечения	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
CD3 ⁺ %, Т-общие	67,2±1,26	58,15±2,54	59,37±1,93	58,0±2,47	63,15±2,40	66,54±2,45 ^{***}
CD4 ⁺ %, Т-хелперы	44,5±2,7	37,41±2,45	39,12±2,51	37,52±2,13	41,38±3,01 [*]	43,91±2,34 ^{**}
CD8 ⁺ %, Т-супрессоры	20,2±0,2	23,14±1,45	23,37±1,13	23,26±1,08	22,41±1,34	19,58±1,21 ^{***}
CD4 ⁺ CD8 ⁺	2,20±0,09	1,52±0,11	1,58±0,23	1,53±0,16	1,76±0,17	2,24±0,24
CD16 ⁺ %, ПК	16,3±0,09	18,43±1,34	18,65±1,15	18,52±1,35	17,30±0,91	16,2±1,23
CD20 ⁺ %, В-лимфоциты	16,6±0,15	13,77±1,15	14,87±1,18	13,81±1,26	14,23±1,05	15,66±1,23
IgA, г/л	2,7±0,09	1,17±0,16	1,27±0,17	1,16±0,17	1,19±0,11	2,46±0,08
IgM, г/л	1,4±0,12	2,56±0,42	2,51±0,51	2,54±0,50	2,34±0,45	1,37±0,14 ^{***}
IgG, г/л	9,6±0,48	12,7±0,66	12,1±0,10	13,1±0,66	14,2±0,13 [*]	10,35±0,66 ^{**}

Примечания: $p_{2-3} < 0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; $p_{4-5} < 0,05$ – разница между

показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения «Платекс-плацентарный»; $p_{4-6} < 0,05$ –

разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев после введения «Платекс-плацентарный»;

[#] $p_{3-5} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после проведенного лечения через 3 месяца;

^{##} $p_{3-6} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после лечения через 6 месяцев.

Т а б л и ц а 3. Динамика показателей гомеостаза у больных стабильной стенокардией II–III ФК после традиционной терапии и введения препарата «Платекс–плацентарный»

Показатель	Практически здоровые лица	Традиционная терапия		Введение препарата «Платекс–плацентарный»		
		до лечения	после лечения	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
β– ЛП, г/л	4,94±0,16	6,05±0,31	5,94±0,35	6,49±0,39	5,60±0,17 [*]	4,95±0,32 ^{**##}
ХСЛПВП	1,3±0,08	1,02±0,03	1,04±0,06	1,02±0,02	1,12±0,05 ^{*#}	1,16±0,02 ^{**##}
Холестерин, ммоль/л	4,56±0,12	5,97±0,29	5,89±0,31	5,78±0,46	5,12±0,51 ^{*#}	4,51±0,27 ^{**##}
КА	2,5±0,04	4,85±0,01	4,66±0,05 ^v	4,61±0,03	4,06±0,02 ^{*#}	3,40±0,44
МДА, мкмоль/л	8,40±0,09	10,91±0,33	11,12±0,47	10,34±0,52	9,01±0,38 ^{*#}	8,70±0,36 ^{**##}
ДК, мкмоль/л	49,6±0,57	57,43±2,97	56,21±2,14	56,87±2,20	51,14±2,17 ^{*#}	49,72±2,12 ^{**##}
СГЭ, % гемолиз	0,84±0,03	2,07±0,17	2,13±0,21	2,04±0,15	1,65±0,09 ^{*#}	1,01±0,14 ^{**##}
Каталаза, ед. акт.	3,03±0,03	2,72±0,13	2,71±0,10	2,78±0,12	2,87±0,17	3,20±0,17 ^{**##}
СОД, ед. акт.	2,23±0,05	1,41±0,05	1,47±0,03	1,13±0,14	2,13±0,14 ^{*#}	2,51±0,07 ^{**##}
Церулоплазмин, мг/л	163,54±5,8	231,6±7,48	227,8±5,46	242,7±5,45	193,06±5,91 ^{*#}	179,7±5,9 ^{**##}

Примечания: ^v $p_{2-3} < 0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; ^{*} $p_{4-5} < 0,05$ – разница между

показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения препарата «Платекс-плацентарный»;

^{**} $p_{4-6} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев после введения препарата

«Платекс-плацентарный»; [#] $p_{3-5} < 0,05$ –разница между показателями контрольной и исследуемой групп после проведенного

лечения через 3 месяца; ^{##} $p_{3-6} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после лечения через 6 месяцев.

Т а б л и ц а 4. Динамика клинических проявлений у больных стабильной стенокардией II–III ФК после воздействия КЭП

Показатель	Традиционная терапия		Введение криоэкстракта плаценты		
	до лечения	после терапии	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
Частота приступов стенокардии в неделю	6,4±1,24	4,58±1,02	6,60±1,54	3,68±1,02*	5,57±1,41**
Суточная доза нитросорбида, мг/сутки	36,3±2,11	30,21 ± 1,89 ^v	33,98±2,09	28,47±1,4*	30,82±2,14**
Предельная нагрузка, Вт	68,31 ± 3,01	80,12±2,78 ^v	67,8±2,75	80,43±3,01 [#]	98,41±3,14 ^{**##}
Суточная доза метопролола, мг/сутки	82,7 ± 2,34	78,2±2,12	83,9±2,14	71,41±2,13 [#]	76,45±1,89**
САД, мм.рт.ст.	159,3 ± 3,46	145,51± 3,32 ^v	163,7±2,11	138,5±1,1 [#]	139,74±1,61**
ДАД, мм.рт.ст.	112,1±1,78	94,21±2,73 ^v	110,4±2,14	92,01±1,74 [#]	91,8±2,78 ^{**##}
Количество койко-дней	13,7±2,3	13,4±1,89	14,1±1,47	11,8±1,13	11,71±2,14**

Примечания: ^v $p_{2-3} < 0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; * $p_{4-5} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения КЭП; ** $p_{4-6} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев после введения КЭП; # $p_{3-5} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой группами после проведенного лечения через 3 месяца; ## $p_{3-6} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после лечения через 6 месяцев.

Т а б л и ц а 5. Динамика иммунологических показателей у больных стабильной стенокардией II–III ФК после воздействия КЭП

Показатель	Практически здоровые лица	Традиционная терапия		Введение криоэкстракта плаценты		
		до лечения	после терапии	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
CD3 ⁺ %, Т-общие	67,2±1,26	58,15±2,54	59,37±1,93	59,32±2,1	68,81±3,29 ^{*#}	67,56±2,13 ^{**##}
CD4 ⁺ %, Т-хелперы	44,5±2,7	37,41±2,45	39,12±2,51	36,55±2,47	45,5±2,97 [*]	44,2±2,58 ^{**}
CD8 ⁺ %, Т-супрессоры	20,2±0,2	23,14±1,45	23,37±1,13	24,14±2,11	20,13±2,07	22,19±1,37
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,20±0,09	1,52±0,11	1,58±0,23	1,51±0,17	2,26±0,14 ^{*#}	1,99±0,18
CD16 ⁺ %,	16,3±0,09	18,43±1,34	18,65±1,15	18,72±1,27	16,41±1,13	17,45±1,15
CD20 ⁺ %, В-лимфоциты	16,6±0,15	13,77±1,15	14,87±1,18	13,42±2,07	15,91±1,25	14,89±2,13
IgA, г/л	2,7±0,09	1,17±0,16	1,27±0,17	1,16±0,13	1,63±0,19 [*]	2,53±0,21 ^{**}
IgM, г/л	1,4±0,12	2,56±0,42	2,51±0,51	2,63±0,37	1,89±0,21	2,13±0,19
IgG, г/л	9,6±0,48	12,8±0,71	12,23±0,64	13,14±0,81	10,12±0,61 ^{*#}	10,81±0,42 ^{**}

Примечания: $p_{2-3} < 0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; $p_{4-5} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения КЭП; $p_{4-6} < 0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев после введения КЭП; $p_{3-5} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после проведенного лечения через 3 месяца; $p_{3-6} < 0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после лечения через 6 месяцев.

Т а б л и ц а 6. Динамика показателей гомеостаза у больных стабильной стенокардией II–III ФК после воздействия КЭП

Показатель	Практически здоровые лица	Традиционная терапия		Введение криоэкстракта плаценты		
		до лечения	после лечения	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
β-ЛП, г/л	4,94±0,16	6,05±0,31	5,94±0,35	6,30±0,17	5,12±0,18 ^{*#}	5,74±0,10 ^{**}
ХСЛПВП	1,3±0,08	1,01±0,06	1,03±0,05	1,01±0,03	1,16±0,05 ^{*#}	1,06±0,04 ^{**##}
Холестерин, ммоль/л	4,56±0,12	5,97±0,29	5,89±0,31	5,92±0,26	4,75±0,21 ^{*#}	5,29±0,41
КА.	2,5±0,04	4,9±0,08	4,71±0,09	3,8±0,06	2,90±0,03 ^{*#}	3,7±0,05 ^{**##}
МДА, мкмоль/л	8,40±0,09	10,91±0,33	11,12±0,47	11,43±0,39	8,56±0,42 ^{*#}	9,12±0,37 ^{**##}
ДК, мкмоль/л	49,6±0,57	57,43±2,97	56,21±2,14	56,38±3,11	47,59±2,47 ^{*#}	49,13±2,31 ^{**##}
СГЕ % гемолиз	0,84±0,03	2,07±0,17	2,13±0,21	2,10±0,19	1,12±0,18 ^{*#}	1,52±0,26
Каталаза, ед.акт.	3,03±0,03	2,72±0,13	2,71±0,10	2,57±0,16	2,97±0,11	2,81±0,15
СОД, ед.акт.	2,23±0,05	1,41±0,05	1,47±0,03	1,38±0,07	1,79±0,02 ^{*#}	1,63±0,04 ^{**##}
Церулоплазмин, мг/л	163,54±5,8	231,6±7,48	227,8±5,46	244,1±8,23	179,1±5,76 ^{*#}	195,7±6,41 ^{**##}

Примечания: $p_{2-3}<0,05$ – разница между показателями контрольной группы и после лечения; ^{*} $p_{4-5}<0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 3 месяца после введения КЭП; ^{**} $p_{4-6}<0,05$ – разница между показателями исследуемой группы до лечения и через 6 месяцев после введения КЭП; [#] $p_{3-5}<0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после проведенного лечения через 3 месяца; ^{##} $p_{3-6}<0,05$ – разница между показателями контрольной и исследуемой групп после лечения через 6 месяцев.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ

Патология тканей пародонта является одной из наиболее распространенных в стоматологии. Внимание к этой проблеме обусловлено растущей частотой заболеваний пародонта, в том числе и у лиц молодого возраста [1].

Ведущее место среди патологий пародонта занимает пародонтит – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонтальной связки и кости альвеолярного отростка.

Для генерализованного пародонтита (ГП) наиболее характерно хроническое течение, которое свидетельствует о недостаточности функции системы иммунитета, а также о снижении неспецифической резистентности организма [2].

На зависимость состояния тканей пародонта от общего иммунного статуса указывает и то, что наиболее часто пародонтит сопровождают соматические заболевания, вызывающие нарушения иммунной системы (лучевая болезнь, СПИД, лейкоз и другие заболевания крови, длительный стресс, сахарный диабет, патология печени и т.д.) [3, 4], поэтому изучение иммунологических причин заболеваний пародонта, а также способов их коррекции в свете развития клинической иммунологии привлекает внимание большого числа авторов [5, 6].

Патологические изменения тканей пародонта протекают замедленно, умеренно или ускоренно в зависимости от состояния гомеостаза всего организма, а гомеостаз, в свою очередь, зависит от активности системы иммунитета.

Некоторые авторы, изучая иммунный статус больных ГП легкой и средней степеней тяжести, отмечали увеличение количества активных Т-лимфоцитов у лиц со средней степенью тяжести по сравнению с пациентами, имеющими легкую степень патологического процесса, что свидетельствует о напряжении иммунной защиты. При этом отмечено снижение функции В-лимфоцитов, в то время как уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных был повышен. При

анализе бактерицидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов в микроциркуляторном русле десны у больных ГП было выявлено достоверное его снижение с гноетечением из пародонтальных карманов, что свидетельствует о снижении бактерицидной защиты слизистых [7].

Показано, что изменение концентрации иммуноглобулинов различных классов связано с тяжестью патологического процесса в пародонте и фоновой патологией [8]. Прогрессирующий характер хронического течения пародонтита связывают с наличием таких иммунных нарушений организма, как снижение уровня IgA в слюне и десневой жидкости на ранних стадиях развития заболевания [9], а также ослаблением фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, вследствие снижения неспецифической резистентности организма [10, 11].

При пародонтите в организме больного отмечаются признаки аутоиммунизации – наличие антител к собственным патологически измененным тканям пародонта [12, 13].

Согласно данным гистологических исследований тканей пародонта при воспалительно-дистрофических поражениях наблюдается лимфоцитарная инфильтрация.

Выделяют следующие критерии оценки иммунодефицитного состояния при заболеваниях пародонта: анамнестические, клинические и иммунологические. К последним относится снижение содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляции, Т-хелперов, индекса отношения Т-хелперов к Т-супрессорам, концентрации иммуноглобулинов и компонентов комплемента в периферической крови, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза, а также увеличение количества Т-супрессоров, наличие лимфо- и лейкоцитопении [14].

Установлено, что быстро прогрессирующее течение пародонтита характерно для лиц с глубоким дисбалансом показателей клеточного и гуморального иммунитета, в то время как у лиц с маловыраженными признаками активного течения патологического процесса в пародонте отмечались незначительные отличия в иммунологическом статусе по сравнению с контрольной группой [15].

Показано важное значение цитокинов в патогенезе ГП, а также в формировании различных клинических и клинико-иммунологических форм данного заболевания [16]. Также установлено, что дисбаланс

концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α) и противовоспалительных (ТФР- β_1 , ТФР- β_2), сопровождающийся иммунодефицитом по Т-супрессорному типу, приводит к часто рецидивирующему патологическому процессу в пародонте. Для нормализации иммунных расстройств предложено множество препаратов как местного, так и общего действия. Многие из них нашли применение в стоматологии для лечения ГП.

Аптечный препарат «Экстракт плаценты» широко использовался для коррекции иммунных нарушений различного генеза и при различных патологических состояниях, в том числе и одонтогенных, однако в последнее время ввиду низкой терапевтической эффективности его применение в клинической практике ограничено [17].

Витаминные препараты широко применяются в пародонтологии с целью нормализации трофики, энергетического и нуклеинового обмена в тканях, что опосредованно влияет на систему иммунитета [18].

Стимуляция репаративных процессов в костной ткани также осуществляется за счет применения биогенных стимуляторов, обладающих определенной активностью в отношении иммунной системы (алоэ, ФиБС, «Спленин»). Хороший клинический эффект получен при лечении заболеваний пародонта «Солкосерилом» [19, 20].

Биомодулятор широкого спектра действия «Биотрит» при комбинированном применении усиливает адаптогенные и компенсаторные возможности организма, влияет на местный иммунитет, улучшая при этом регуляцию гомеостаза полости рта. С целью коррекции иммунологических нарушений у больных генерализованным пародонтитом применяется препарат «Амниоцен».

Полипептидный препарат биологического происхождения «Тималин» оказывает выраженный противовоспалительный эффект, улучшает функциональное состояние зубочелюстной системы, а также нормализует показатели иммунитета, что эффективно при заболеваниях пародонта [21]. В качестве иммуномодулирующих средств в пародонтологии применяют препараты «Т-активин» и «Эрбисол».

К сожалению, несмотря на большой арсенал вышеперечисленных лечебных средств, дающих возможность устранить воспалительный и инфекционный компоненты

заболеваний пародонта, до настоящего времени не предложен способ лечения пародонтита, позволяющий полностью прервать цепь этиопатогенетических механизмов возникновения и развития данной патологии.

Поскольку ГП является заболеванием воспалительно-дистрофической природы, его развитие может сопровождаться нарушениями прооксидантно-антиоксидантного баланса. На усиление процессов свободнорадикального окисления липидов при генерализованном пародонтите указывают многие авторы [22, 23].

В результате жизнедеятельности организма образуются активированные формы кислорода (АФК) с высокой реакционной способностью. В условиях нормального функционирования биосистем избыточному образованию АФК препятствуют ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы. При возникновении и развитии различного рода патологических состояний может происходить нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса, которое сопровождается избыточным накоплением АФК, липидных радикалов и/или истощением антиоксидантной системы. В результате такого дисбаланса развиваются деструктивные процессы, приводящие к развитию необратимых изменений как отдельных клеток, так тканей и органов в целом [24, 25].

Установлена прямая связь между выраженностью воспалительной реакции и степенью активации ПОЛ как непосредственно в очаге воспаления, так и в гуморальных средах организма – крови, плазме, лимфе, спинно-мозговой жидкости и т.д. Любое повреждение структуры функционирующей клетки приводит к активации ПОЛ, что является универсальным ответом организма на начальных стадиях воспаления. Некоторые авторы считают, что процессы ПОЛ являются обязательным компонентом и первичным медиатором стресс-реакции, как это считает Селье.

Активация ПОЛ происходит при таких заболеваниях, как пневмония, бронхит, хронические рецидивирующие процессы воспалительной природы в легких и дыхательных путях, пищеварительном тракте, ревматоидном артрите и др. [26, 27].

Установлена роль свободнорадикальных, гемокоагулирующих и иммунных механизмов в патогенезе ГП [28]. Состояние процессов ПОЛ, а также изменение активности ферментов антиоксидантной

защиты в сыворотке крови свидетельствует о генерализации патологического процесса в тканях пародонта.

Для коррекции антиоксидантного баланса при ГП используют синтетические препараты – «Ионол», нейротропный антиоксидант «Мексидол».

Синтетические антиоксиданты являются стабильными препаратами, для которых характерна замедленная активизация монооксигеназной системы клетки. Они оказывают длительный терапевтический эффект, однако обладают большей токсичностью по сравнению с препаратами на основе натурального сырья, выраженным угнетающим действием на эндогенную антиоксидантную систему, а их стабильные радикалы могут выступать в качестве прооксидантов [28].

В связи с вышеизложенным использование природных антиоксидантов для лечения и профилактики различных заболеваний, в частности ГП, представляется более целесообразным.

К таким средствам относятся естественные антиоксиданты – глутатион, лецитин, полусинтетический препарат «Триовит», включающий комплекс природных и синтетических антиоксидантов (токоферол, аскорбиновая кислота, кверцетин, селен, β -каротин). Для лечения ГП широко применяются биоактивные пептиды, оказывающие корригирующий эффект на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса («Тимопентин», «Пародонтиллин», «Вермилат»).

Имеющиеся в литературе данные об экспериментальном изучении влияния криоконсервированного экстракта плаценты человека на процессы ферментативного НАДФ-Н и аскорбатзависимого ПОЛ свидетельствуют о его высокой антиоксидантной активности. Эффективность этого препарата в отношении регуляции процессов ПОЛ, по-видимому, обеспечивается высокой активностью биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в нем и обладающих, помимо других свойств, и антиоксидантной активностью.

В связи с изложенным представляется целесообразным изучить состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса животных с индуцированным генерализованным пародонтитом и его коррекции с помощью криоконсервированного экстракта плаценты человека.

В связи с этим необходим поиск новых этиопатогенетически обоснованных средств и методов лечения пародонтита, оказывающих

не только противовоспалительный и противомикробный эффект, но и нормализующих иммунологические сдвиги в организме больного, а также способствующие регенерации костной ткани в очаге поражения. Известные на сегодняшний день препараты не обладают достаточным терапевтическим эффектом.

В последние годы становится все более очевидным факт, что фармакологические средства, на которые возлагались большие надежды в связи с разработкой новых биохимических технологий, далеко не всегда оказывают выраженный терапевтический эффект, особенно при хронических заболеваниях, протекающих на фоне общесоматической патологии. В. П. Филатов в 1913 году впервые выполнил пересадку роговицы человека и успешно использовал тканевой материал (плаценту человека) с лечебной целью. Это событие и послужило началом развития в медицине метода тканевой терапии [29].

Успехи биологических наук, особенно расширение знаний в области биологии и функциональных качеств клеток, а также разработка способов их долгосрочного хранения позволили исследователям и клиницистам перейти на новый, более высокий уровень оценки потенциальных возможностей фетальных тканей и применить метод тканевой терапии в качестве альтернативного метода лечения тяжелых состояний [30, 31].

Данный метод заключается в активном заместительном и стимулирующем влиянии на функционально неполноценные клетки и ткани в отдельных органах и системах организма, стимуляции репаративных и обменных процессов, иммунокоррекции и иммуностимуляции. Особый интерес вызывает применение субклеточных экстрактов фетальных клеток и тканей [32, 33].

В настоящее время благодаря развитию высокотехнологичных направлений медицины, в условиях необходимости поиска новых эффективных средств для лечения хронических заболеваний, протекающих на фоне снижения иммунитета и сопровождающихся нарушением обменных процессов в кости, к которым относится и хронический генерализованный пародонтит, представляется перспективной разработка метода лечения этой патологии с применением криоконсервированных тканей плацентарного комплекса.

Объекты и методы клинических исследований. Нами проведено комплексное обследование и лечение 80 больных ГП

различной степени тяжести с хроническим течением заболевания. Возраст больных был от 22 до 56 лет. Согласно данным анамнеза длительность заболевания ГП в исследуемой группе составляла от 2 до 12 лет (в среднем $6,6 \pm 0,5$ лет). Распределение больных по полу, возрасту и тяжести патологического процесса представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и степени тяжести ГП

Степень тяжести ГП	Возрастные группы				Всего пациентов	
	Зрелый возраст I период		Зрелый возраст II период			
	мужчины 22-35	женщины 21-35	мужчины 36-60	женщины 36-55	мужчины	женщины
III	4	8	11	19	15	23
II	2	4	11	8	13	11
I	3	6	3	1	6	7
Всего пациентов	9	18	25	28	34	41

Диагноз хронического генерализованного пародонтита устанавливался на основании общепринятых клинических критериев и данных параклинических методов обследования. Степень тяжести ГП у больных оценивали согласно классификации заболеваний пародонта [4]. У пациентов определяли гигиенический индекс (ГИ) по классификации Федорова-Володкиной, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА) в модификации Parma, пародонтальный индекс (ПИ) по Расселу, степень кровоточивости десны по индексу Н. J. Kötzhke. Глубину пародонтальных карманов измеряли с помощью градуированного зонда, устанавливали степень патологической подвижности зубов [34].

Для оценки состояния костной ткани альвеолярных отростков челюстей пациентам проводили рентгенологическое исследование – ортопантомографию [35]. Всем пациентам проводили клиническое

исследование крови и мочи, а при необходимости – исследование крови на содержание сахара, а также консультации врачей смежных специальностей.

Эффективность проведенного лечения и состояние иммунитета оценивали через 7 дней, 1, 6, 12 месяцев после окончания курса терапии на основании объективных и субъективных признаков течения патологического процесса в пародонте.

Количество общей популяции Т-лимфоцитов и ее субпопуляции (Т-хелперы-индукторы, Т-супрессоры, Т-киллеры), популяции В-лимфоцитов определяли с помощью реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител к фенотипическим маркерам (CD3, CD4, CD8, CD19), полученных в иммунохимической компании “Сорбент-ЛТД” (Россия, Москва) [36, 37].

Состояние иммунной системы оценивали с помощью лейко-Т-клеточного индекса (ЛТИ), определяемого как отношение абсолютного количества лейкоцитов к абсолютному количеству общих Т-лимфоцитов (CD3⁺-клеток); иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который вычисляли как отношение CD4⁺- к CD8⁺-клеткам. Также определяли Т/В-индекс, как отношение процентного содержания Т- и В-лимфоцитов; 0-клетки – как остаток от 100% при вычитании суммы процентного содержания Т- и В-лимфоцитов; Т+В/0-индекс, являющийся частным от деления суммы Т- и В-лимфоцитов на количество 0-клеток [37].

О состоянии гуморального звена иммунитета судили по уровню в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M методом простой радиальной иммунодиффузии [38]. Индекс гуморального иммунитета (ИГИ) определяли по отношению уровня IgG к уровню IgM. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали спектрофотометрическим методом [38, 39].

В плазме крови определяли лимфоцитотоксические аутоантитела и уровень гетерофильных гемолизинов – по оптической плотности сыворотки крови [40]. Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали с помощью метода завершеного фагоцитоза в прямом визуальном тесте со стафилококком – штамм С-52 [41]: определяли показатели, характеризующие поглотительную и переваривающую способности нейтрофилов периферической крови: показателем поглотительной способности нейтрофилов является а – фагоцитарный индекс (ФИ), т.е. количество

фагоцитирующих нейтрофилов за 30 мин с микробной тест-системой; переваривающей способности - б – фагоцитарное число (ФЧ) (усл. ед) – отношение общего количества поглощенных кокков в 30-минутном мазке к количеству фагоцитирующих за это время нейтрофилов (%); в – индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) – отношение процента фагоцитирующих нейтрофилов, умноженных на фагоцитарное число за 30 мин к проценту фагоцитирующих нейтрофилов и умноженных на фагоцитарное число за 1 ч инкубации (усл. ед).

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на 2 группы: основную и сравнения (табл. 2). В основную группу вошли 37 пациентов, которым кроме общепринятой комплексной терапии ГП проводили лечение с помощью препарата «Криоцелл–экстракт плаценты человека» (КЭПЧ). Группу сравнения составили 43 пациента с хроническим ГП.

Всем пациентам проводили курс местной и общей противовоспалительной терапии, включавшей полоскания, орошения, инстилляцию пародонтальных карманов противовоспалительными и антисептическими веществами (хлоргексидина биглюконат, «Стоматидин», «Рекутан», хлорофиллипт), аппликации («Мирамистин», «Триместин», гепариновая мазь, «Офлокаин-Дарница», «Метрогил-Дента»). Перорально назначали комплекс витаминов («Триовит», «Тривиплюс», аскорутин), гипосенсибилизирующую терапию («Лоратадин» по 0,01 г 1 раз в день в течение 10 дней), препараты кальция в сочетании с витамином Д₃ («Витрум-кальций», «Кальмексин», «Кальцит»).

Т а б л и ц а 2. Группы пациентов с ГП в зависимости от степени тяжести и проводимой терапии

Степень тяжести ГП	Основная группа (n=37)	Контрольная группа (n=43)
I начальная	6	7
II	11	14
III	20	22

Пациентам основной группы после стихания местных воспалительных явлений проводили курс терапии с помощью препарата «Криоцелл», который вводили в объеме 1,0 мл в виде

подслизистых инъекций. Курс лечения состоял из 4 инъекций, по 1 инъекции ежедневно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГП

У пациентов контрольной группы с II и III степенями ГП, получавших традиционное лечение, через 7 дней после окончания курса терапии жалобы на кровоточивость, изменение внешнего вида десен, боль и неприятные ощущения в деснах значительно уменьшились, а у пациентов I (начальной) группы жалобы практически отсутствовали.

Данные специальных методов оценки состояния тканей пародонта свидетельствуют о достоверном улучшении клинической картины ГП у пациентов контрольной группы (табл. 3). При выявлении на этапе первичного осмотра I степени ГП у пациентов контрольной группы через 7 дней после окончания комплексной терапии индекс ПМА снизился на 50,6%, при II – на 64,6% и III – на 57,5%. Проведенная профессиональная гигиена полости рта привела к существенному улучшению ее гигиенического состояния у больных обеих клинических групп.

Пациенты основной группы, помимо традиционной комплексной общей и местной терапии ГП, получали лечение препаратом КЭПЧ, который вводили в области 15, 25, 35, 45 зуба.

Через 7 дней после окончания курса терапии у пациентов основной группы также отмечали купирование симптоматического гингивита. У пациентов с I степенью тяжести ГП к этому сроку наблюдения индекс ПМА снизился на 51,1%, II – на 65,1%, III – на 57,8%. Достоверных отличий (табл. 3) между двумя группами не наблюдалось.

Таким образом, на ранних сроках после проведения как традиционной, так и терапии с использованием КЭПЧ отмечена достаточно высокая клиническая эффективность, которая выразилась в снижении интенсивности проявления симптомов ГП у пациентов обеих групп.

Достоверное улучшение гигиенического состояния полости рта, устранение местных травматических факторов, проведенное противовоспалительное лечение привели к снижению степени

выраженности симптоматического гингивита на ранних сроках после окончания курса терапии.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГП НА ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у пациентов контрольной группы через 7 дней после окончания терапии не выявлено существенных изменений. Так, абсолютное количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов оставалось на прежнем уровне и достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц (табл. 4).

В то же время отмечено повышение на 7,9% удельного веса общих Т-лимфоцитов по сравнению с показателем до лечения, однако по сравнению с условной нормой относительное количество CD_3^+ -клеток оставалось сниженным на 11,1%. В регуляторных субпопуляциях Т-лимфоцитов под воздействием традиционной терапии отмечена положительная динамика клеток с маркером CD_8 , которая выразилась в достоверном повышении как относительного, так и абсолютного их количества на 8,1 и 16,4%, соответственно. Динамика содержания Т-хелперов не была статистически значимой, ИРИ (табл. 5) у пациентов контрольной группы оставался ниже условной нормы на 11,3%

Через 7 дней после проведенной традиционной комплексной терапии относительное содержание В-лимфоцитов в крови пациентов оставалось повышенным и, как следствие, сохранялся более высокий уровень Т/В индекса (табл. 5). Содержание 0-клеток через 7 дней после окончания курса терапии достоверно не отличалось ни от условной нормы, ни от показателя до начала лечения, хотя относительное содержание 0-клеток до начала терапии было достоверно выше, чем у лиц с интактным пародонтом. Подводя итог изучения результатов традиционной комплексной терапии ГП на состояние клеточного звена иммунитета, можно заключить, что ее эффективность была достаточно низкой.

Среди 8 показателей, характеризующих состояние клеточного звена иммунитета, 6 достоверно отличалось от условной нормы до начала лечения и только 2 (33,3%) нормализовались к этому сроку наблюдения (табл. 4 и 5). В результате купирования воспалительного

процесса в пародонте, нормализовалось содержание IgM, которое снизилось по сравнению с показателем до лечения на 24,8% (табл. 6). Уровень IgA, который до начала терапии был ниже условной нормы, после стихания воспалительных явлений в пародонте несколько повысился (на 9,6%), однако не достиг уровня, который был у лиц с интактным пародонтом (на 13,0%), что подтверждалось статистически.

Позитивная динамика изменения содержания иммуноглобулинов основных классов в периферической крови пациентов с ГП под влиянием проводимой терапии еще раз подтверждает сделанное ранее заключение об изменениях иммунного статуса в результате формирования воспалительно-дистрофического процесса в пародонте. Однако следует обратить внимание на слабую эффективность традиционного лечения ГП относительно нормализации содержания IgA и IgG, что может быть связано с недостаточным противовоспалительным эффектом, а также временем, прошедшим после окончания терапии.

Содержание в крови пациентов циркулирующих иммунных комплексов, гетерофильных гемолизинов, а также цитотоксических аутоантител к этому сроку наблюдения оставалось повышенным (табл. 7). Такое медленное их снижение под воздействием традиционной терапии свидетельствует о малой эффективности имеющихся в арсенале традиционных средств лечения ГП.

Угнетение функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов, установленное при первичном исследовании иммунного статуса всех обследованных пациентов, сохранилось и через 7 дней после окончания курса традиционной терапии (табл. 8). Показатели ФИ, ФЧ, бактерицидной активности нейтрофилов (БАН) и ИЗФ достоверно отличались от условной нормы, хотя к этому сроку наблюдалась их позитивная динамика по сравнению с результатами первичного исследования.

Несмотря на проведенную терапию, состояние фагоцитарной способности сегментоядерных нейтрофилов – важнейшего механизма защиты от проникновения инфекции – свидетельствует о снижении защитного потенциала слизистых оболочек по сравнению с условной нормой, следовательно, проведенная традиционная терапия была не достаточно эффективной.

При анализе ближайших результатов исследования периферической крови пациентов основной группы обращает на себя

внимание, прежде всего, достоверное повышение абсолютного содержания лейкоцитов по сравнению с лицами с интактным пародонтом и показателем до начала терапии (см. табл. 4).

Однако относительное содержание лимфоцитов в крови пациентов основной группы было снижено, что свидетельствовало о реакции лимфогемопоетической системы организма на введение продуктов фетоплацентарного комплекса человека. При оценке состояния клеточного звена иммунитета пациентов основной группы было установлено еще большее снижение количества общих

Т а б л и ц а 3. Индексная оценка состояния тканей пародонта пациентов с ГП в ближайшие сроки

(7 дней) после комплексной терапии

Степень тяжести ГП	ГИ по Федорову-Володкиной, баллы		ПМА, %		ПИ по Расселу, баллы		Индекс кровоточивости, баллы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контрольная группа (традиционная терапия)								
I	1,81±0,14	1,17±0,08 *	25,08±0,90	12,38±0,45 **	2,00±0,13	1,34±0,05 *	1,57±0,20	0,29±0,18 *
II	2,20±0,10	1,32±0,04 **	52,94±1,23	18,73±1,69 **	3,38±0,05	2,40±0,09 **	1,86±0,10	0,79±0,11 **
III	2,58±0,09	1,51±0,04 **	66,61±1,19	28,28±1,45 **	5,34±0,11	2,87±0,14 **	2,50±0,11	0,95±0,05 **
Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)								
I	1,67±0,21	1,13±0,04 *	25,00±1,06	12,22±0,50 **	1,72±0,07	1,23±0,04 **	1,50±0,22	0,50±0,22 *
II	2,24±0,12	1,27±0,04 **	53,84±1,42	18,79±2,00 **	3,72±0,20	2,19±0,08 **	1,82±0,12	0,73±0,14 **
III	2,64±0,09	1,51±0,05 **	66,38±1,29	28,00±1,45 **	5,30±0,12	2,63±0,13 **	2,55±0,11	1,05±0,05 **

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения

Т а б л и ц а 4. Состояние клеточного звена иммунитета больных ГП в ближайшие сроки (7 дней) после комплексной терапии

Показатели	Лица с интактным пародонтом (n = 10)		Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)				Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n = 37)			
			до лечения		через 7 дней после окончания терапии		до лечения		через 7 дней после окончания терапии	
	абс. вел. (г/л)	%	абс. вел. (г/л)	%	абс. вел. (г/л)	%	абс. вел. (г/л)	%	абс. вел. (г/л)	%
Лейкоциты	5,52±0,31	–	5,31±0,14	–	5,28±0,12	-	5,68±0,22	–	6,26±0,16*	–
Нейтрофилы	3,58±0,33	63,79±3,31	3,36±0,10	63,52±1,29	3,35±0,10	63,69±1,35	3,62±0,19	63,20±1,59	4,15±0,24	62,79±1,65
Лимфоциты	1,61±0,15	28,60±1,57	1,58±0,06	29,63±0,78	1,58±0,06	29,86±0,76	1,64±0,07	28,96±0,81	1,55±0,04	24,62±0,47*°
Т-лимфоциты	0,95±0,13	57,20±3,00	0,74±0,04	47,12±1,27*	0,81±0,04	50,84±1,17*°	0,80±0,04	47,65±1,66*	0,68±0,03*°	42,76±1,18**
Т-хелперы	0,41±0,06	42,10±2,23	0,26±0,02*	35,35±1,13*	0,30±0,02*	36,79±1,02*	0,27±0,02*	33,94±1,11*	0,21±0,01**°	31,03±0,84**°
Т-супрессоры	0,25±0,04	25,90±0,88	0,17±0,01*	23,40±0,52*	0,21±0,01°	25,28±0,53°	0,19±0,01*	23,92±0,41*	0,16±0,01*°	23,81±0,39*
В-лимфоциты	0,30±0,05	17,70±1,39	0,33±0,02	20,72±0,60*	0,33±0,01	20,70±0,58*	0,35±0,02	21,07±0,55*	0,33±0,02	20,84±0,51*
0-клетки	0,38±0,04	25,1±3,09	0,51±0,03	32,16±1,54	0,45±0,03	28,47±1,54	0,51±0,03	31,28±1,86	0,56±0,02	36,40±1,42*°

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми лицами с интактным пародонтом; ° – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Т а б л и ц а 5. Индексная оценка ближайших результатов больных ГП в ближайшие сроки (7 дней) после комплексной терапии

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n=37)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛТИ	6,60±0,62	7,58±0,27	6,92±0,24	7,69±0,41	9,75±0,42* * ^{oo}
ИРИ	1,64±0,09	1,50±0,02*	1,45±0,02*	1,42±0,04*	1,31±0,03* * ^o
Т/В индекс	3,35±0,17	2,35±0,09**	2,50±0,06**	2,32±0,12**	2,09±0,08* *
Т+В/0 индекс	3,53±0,44	2,73±0,42	3,06±0,25	2,85±0,38	1,92±0,13* * ^o
ИГИ	3,75±0,59	8,83±0,21	11,07±0,72 ^o	8,41±0,34	9,27±0,35

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению у лиц с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению у лиц с интактным пародонтом; ^o – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; ^{oo} – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Т а б л и ц а 6. Влияние комплексной терапии ГП на содержание основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови в ближайшие сроки (7 дней)

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n=37)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA (г/л)	1,74±0,12	1,38±0,02**	1,51±0,03* ^o	1,33±0,03**	1,29±0,03**

IgG (г/л)	11,09±0,7 7	14,86±0,2 7**	12,62±0,26 * ^{oo}	14,53±0, 26**	14,80±0,25* *
IgM (г/л)	1,20±0,11	1,71±0,03 **	1,28±0,07 ^{oo}	1,77±0,0 3**	1,65±0,05**

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ^o – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; ^{oo} – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

T-лимфоцитов. Через 7 дней после введения КЭПЧ их содержание по сравнению с лицами с интактным пародонтом было снижено на 25,3%, а по сравнению с показателем до начала терапии – на 10,3% (см. табл. 4).

Снижение концентрации клеток с маркерами CD3 привело к достоверному повышению значения ЛТИ на 47,7% по сравнению с условной нормой и на 26,8% - относительно показателя до лечения (см. табл. 5).

Т а б л и ц а 7. Влияние комплексного лечения ГП на содержание в сыворотке крови ЦИК, комплемента, гетерофильных гемолизинов и лимфоцитотоксических аутоантител в ближайшие сроки (7 дней)

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n=37)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЦИК, усл. ед	0,051±0,002	0,072±0,002**	0,066±0,020** ^o	0,073±0,003**	0,075±0,003**
Комплект, усл.ед.	1,046±0,009	0,932±0,011**	0,976±0,016* ^o	0,955±0,021**	0,924±0,023*
Гетерофильные гемолизины, ед.опт пл.	0,390±0,038	0,803±0,034**	0,708±0,034** ^o	0,838±0,058**	0,862±0,056**
Лимфоцитоток-	9,000±0,191	18,140±0,862**	16,000±0,550** ^o	17,514±0,809**	18,297±0,746**

сические аутоантитела, %					
--------------------------	--	--	--	--	--

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ° – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; °° – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Снижение уровня Т-лимфоцитов сопровождалось и снижением концентрации регуляторных субпопуляций CD4⁺- и CD8⁺-клеток, однако динамика Т-хелперов была более выраженной. Через 7 дней после окончания терапии с использованием КЭПЧ абсолютное и относительное содержание в периферической крови клеток с маркерами CD4 снизилось на 23,0 и 8,6%, соответственно, по сравнению показателями до лечения, а уровень абсолютного и относительного содержания CD8⁺-клеток – лишь на 15,4 и 0,5%. Учитывая такое неравномерное изменение субпопуляционного состава, особенно относительных его величин, на фоне снижения количества общих Т-лимфоцитов логичным является дальнейшее снижение ИРИ на 7,9% по сравнению с показателем до лечения (см. табл. 5).

Уровень В-лимфоцитов в крови пациентов, получавших лечение с использованием КЭПЧ, через 7 дней после окончания терапии существенно не изменился по сравнению с таковым при первичном обследовании и был достоверно выше, чем у лиц с интактным пародонтом (см. табл. 4). В связи с относительным преобладанием В-клеток Т/В индекс через 7 дней после окончания лечения оставался повышенным, однако не имел статистически подтвержденной динамики, так как снижение числа Т-лимфоцитов к этому сроку наблюдения было не столь значительным (см. табл. 5).

Т а б л и ц а 8. Результаты комплексного лечения ГП на состояние фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов в ближайшие сроки (7 дней)

Показатель	Лица с интактным пародонтом	Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)	Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n=37)
------------	-----------------------------	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

	(n=10)	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФИ, %	81,10±1,9 6	63,79±1,09 **	68,26±1,74* 0	67,7±1,97 *	76,03±2,10°
ФЧ, усл.ед.	5,00±0,18	4,24±0,08* *	4,49±0,09* * ⁰	4,26±0,16 *	4,73±0,12°
БАН, %	42,30±1,5 0	33,39±0,54 **	36,08±0,61* * ⁰	32,15±0,5 6**	37,94±0,97* .00
ИЗФ, усл.ед.	1,04±0,03	0,81±0,01* *	0,88±0,01** 00	0,81±0,01 **	0,84±0,01** 0

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ° – $p < 0,05$ по сравнению с показателем лечения; °° – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Через 7 дней после введения КЭПЧ относительное содержание 0-клеток достоверно повысилось как по сравнению с показателем до начала терапии (на 16,4%), так и с условной нормой (на 45,0%) (см. табл. 4) при снижении уровня Т+В/О индекса по сравнению с показателем до лечения и условной нормой - на 32,8 и 48,9%, соответственно (см. табл. 8). В гуморальном звене иммунитета, в частности, уровне иммуноглобулинов основных классов, по сравнению с результатами первичного обследования не выявлено достоверных изменений (см. табл. 6).

Концентрация лимфоцитотоксических аутоантител, а также гетерофильных гемолизин у пациентов основной группы через 7 дней после проведенной терапии резко превышала условную норму (на 103,3 и 121,1%, соответственно) (см. табл. 7). Так же практически не изменялся и уровень ЦИК по сравнению с данными первичного исследования иммунного статуса и статистически достоверно превышал показатель у лиц с интактным пародонтом. К этому сроку наблюдения в крови пациентов сохранился дефицит свободного комплемента, истощение которого сопровождается развитием иммуно-воспалительного процесса.

При оценке состояния фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов через 7 дней после введения КЭПЧ отмечена выраженная терапевтическая эффективность в отношении функциональной способности как популяции сегментоядерных

нейтрофилов в целом (ФИ), так и каждой отдельно взятой клетки (ФЧ) (см. табл. 8).

Уже на раннем сроке после введения КЭПЧ оказывал стимулирующее влияние на систему фагоцитоза, что отражалось в достоверном повышении ФИ, ФЧ, бактерицидной активности нейтрофилов, однако условной нормы достигли лишь первые два показателя (повышение на 12,4 и 10,9%, соответственно), при этом фагоцитарная активность сегментоядерных нейтрофилов была достоверно выше, чем у пациентов, получавших только традиционную терапию ГП.

Подводя итоги изучения иммунного статуса пациентов основной и контрольной групп, можно заключить, что традиционная терапия незначительно нормализовала показатели как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. При введении КЭПЧ происходит активация иммунологического компонента воспалительного процесса, о чем свидетельствуют лейкоцитоз, повышение уровня лимфоцитотоксических аутоантител, гетерофильных гемолизинов, циркулирующих иммунных комплексов, а также истощение комплемента, снижение количества лимфоцитов, общих Т-клеток и их регуляторных субпопуляций. Выраженная стимуляция фагоцитарной способности сегментоядерных нейтрофилов уже на ранних сроках после введения препарата подтверждает терапевтический эффект предложенного способа лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГП

Для изучения в динамике влияния различных видов терапии ГП на клиническое состояние тканей пародонта нами были проведены контрольные осмотры через 1, 6 и 12 месяцев после окончания лечения.

У пациентов основной и контрольной групп через месяц отмечали снижение всех признаков симптоматического гингивита (кровоточивость, гиперемия, отек десен). Десневой край у большинства пациентов был бледно-розового цвета, признаки гингивита полностью отсутствовали, хотя у нескольких пациентов со II и III степенями ГП отмечалась в отдельных участках гиперемия десневых сосочков без тенденции к распространению на альвеолярную десну. Субъективные неприятные ощущения у

пациентов практически полностью отсутствовали, т.е. наблюдалась стабильная ремиссия воспалительно-дистрофического процесса в пародонте у всех пациентов основной и контрольной групп.

При проведении индексной оценки состояния тканей пародонта не выявлено достоверных отличий значения ГИ, ПМА, ПИ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (табл. 9). Исключение составили пациенты контрольной группы с III степенью патологического процесса в пародонте, у которых уже через месяц после окончания лечения индекс кровоточивости был достоверно выше, чем в предыдущем сроке наблюдения. При оценке отдаленных результатов комплексного лечения (через 6 месяцев) у подавляющего большинства пациентов основной группы (94,6%) отмечено состояние ремиссии (табл. 10). Обострение ГП наступило у 2-х пациентов (6,4%) со II и III степенями выраженности воспалительно-дистрофического процесса в пародонте. У пациентов контрольной группы к этому сроку наблюдения отмечено частое обострение ГП (10,5%).

Пациенты основной группы как через 6, так и через 12 месяцев после окончания лечения отмечали стойкий эстетический эффект, который выражался в снижении интенсивности образования зубных отложений, улучшении внешнего вида десен. При осмотре десневой край был бледно-розового цвета, при пальпации плотный, безболезненный. Выявленная при первичном осмотре подвижность зубов отсутствовала при начальной степени тяжести патологического процесса, и не превышала I, реже II степени при II и III формах ГП.

Данные индексной оценки состояния тканей пародонта (табл. 11) свидетельствуют о стойкой ремиссии патологического процесса в пародонте через 6 и 12 месяцев после окончания курса терапии с использованием КЭПЧ.

Традиционное лечение ГП через 6 месяцев было менее эффективным, по сравнению с КЭПЧ. Данные индексной оценки состояния тканей пародонта пациентов контрольной группы свидетельствуют, что через 6 месяцев после окончания лечения значение ПМА было достоверно выше по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (табл. 11).

В то же время значения ГИ, ПИ статистически значительно превышали зарегистрированные через 1 месяц после лечения, но и значения этих индексов у пациентов основной группы. Ухудшение объективного состояния тканей пародонта выражались также и в

усилении кровоточивости десен, подвижности зубов, ухудшении субъективных ощущений (боль, парестезия в деснах).

Через 12 месяцев после окончания лечения мы отмечали ремиссию ГП у 88,9% пациентов основной группы, обострение – у 11,1% пациентов со II и III степенями патологического процесса (см. табл. 10). При проведении традиционной терапии состояние ремиссии в течение этого срока мы наблюдали у 72,4% больных, а обострение после проведенного лечения – у 27,6%, в том числе и у пациентов с I (начальной) степенью тяжести ГП. При осмотре полости рта в период обострения патологического процесса выявлена гиперемия межзубных сосочков с тенденцией распространения на десневой край и слизистую оболочку альвеолярного отростка. Иногда отмечался цианоз десен. При инструментальном исследовании обнаруживались пародонтальные карманы и подвижность зубов I, II и в некоторых случаях III степеней. При надавливании из пародонтальных карманов выделялся серозный, а чаще серозно-гнойный экссудат. Объективно об усилении выраженности симптомов ГП к этому сроку наблюдения у пациентов, получавших традиционную терапию, свидетельствовало повышение значений индексов ПМА, ПИ, а также индекса кровоточивости (табл. 11).

При тяжелом течении ГП у пациентов контрольной группы отмечено ухудшение гигиенического состояния полости рта, что, по-видимому, связано с болевыми ощущениями при проведении гигиенических процедур, и, как следствие, со снижением их эффективности.

При сравнительном изучении отдаленных результатов клинической эффективности лечения ГП с помощью традиционных методов и КЭПЧ можно сделать следующие выводы.

Через 6 месяцев после окончания лечения установлена более высокая клиническая эффективность терапии с использованием КЭПЧ по сравнению с традиционной. Стабилизация патологического процесса с хорошим эстетическим результатом лечения при использовании КЭПЧ сохранялся более длительный период, чем при проведении традиционной терапии.

Т а б л и ц а 9. Индексная оценка ближайших (через 1 месяц) результатов комплексного лечения ГП

Степень тяжести	ГИ по Федорову-Володкиной, баллы		ПМА, баллы		ПИ по Расселу, баллы		Индекс кровоточивости, баллы	
	7 дней после лечения	1 месяц после лечения	7 дней после лечения	1 месяц после лечения	7 дней после лечения	1 месяц после лечения	7 дней после лечения	1 месяц после лечения
Контрольная группа (традиционная терапия)								
I	1,17±0,08	1,24±0,09	12,38±0,45	13,17±0,29	1,38±0,08	1,55±0,16	0,29±0,18	0,43±0,20
II	1,32±0,04	1,42±0,05	18,73±0,89	20,87±0,89	2,40±0,09	2,50±0,11	0,79±0,14	0,86±0,10
III	1,51±0,04	1,54±0,04	28,28±0,88	28,69±0,91	2,87±0,14	3,00±0,12	0,95±0,05	1,23±0,11*
Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)								
I	1,13±0,04	1,11±0,07	12,22±0,50	13,15±0,60	1,23±0,08	1,37±0,10	0,50±0,20	0,67±0,21
II	1,27±0,04	1,32±0,05	18,79±0,61	19,19±1,09	2,20±0,12	2,42±0,10	0,73±0,14	0,91±0,09
III	1,51±0,05	1,52±0,05	28,00±0,86	29,11±1,01	2,62±0,07	2,79±0,14	1,05±0,05	1,25±0,10

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Т а б л и ц а 10. Оценка отдаленных клинических результатов эффективности комплексной терапии ГП

Терапевтический эффект	Контрольная группа (традиционная терапия)								Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)							
	Степень тяжести ГП						Всего		Степень тяжести ГП						Всего	
	I		II		III				I		II		III			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Через 6 месяцев после окончания курса терапии																
Число больных	7	100,0	13	100,0	18	100,0	38	100,0	6	100,0	11	100,0	20	100,0	37	100,0
Состояние ремиссии	6	85,7	12	92,3	16	88,9	34	89,5	6	100,0	10	90,9	19	95,0	35	94,6
Обострение	1	14,3	1	7,7	2	11,1	4	10,5	-	-	1	9,1	1	5,0	2	5,4
Через 12 месяцев после окончания курса терапии																
Число больных	5	100,0	9	100,0	15	100,0	29	100,0	4	100,0	8	100,0	15	100,0	27	100,0
Состояние ремиссии	4	80,0	6	66,7	11	73,3	21	72,4	4	100,0	7	87,5	13	86,7	24	88,9
Обострение	1	20,0	3	33,3	4	26,7	8	27,6	-	-	1	12,5	2	13,3	3	11,1

Т а б л и ц а 11. Индексная оценка состояния тканей пародонта больных ГП в отдаленные сроки (через 1, 6, 12 месяцев) после комплексного лечения

Степень тяжести	ГИ по Федорову-Володкиной баллы			ПМА, %			ПИ по Расселу, баллы			Индекс кровоточивости, баллы		
	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	1 месяц	6 месяцев	112 месяцев	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
Контрольная группа												
n =	43	38	29	43	38	29	43	38	29	43	38	29
I	1,24±0,09	1,71±0,16* _о	1,63±0,15	13,17±0,29	16,83±2,60*	19,11±1,64 ^о	1,55±0,16	2,31±0,18* _∞	1,87±0,14 ^о	0,43±0,20	0,86±0,14	1,20±0,17
II	1,42±0,05	1,65±0,06* _о	1,93±0,13 ^о	20,87±0,89	26,50±2,05*	36,05±3,03* _о	2,50±0,11	2,97±0,15* _о	3,37±0,26 ^о	0,86±0,10	1,31±0,20 ^о	1,44±0,19
III	1,54±0,04	2,12±0,11* _∞	2,08±0,11 ^о	28,69±0,91	32,47±2,82** _о	43,26±3,30** _о	3,00±0,12	3,17±0,14 ^о	3,69±0,23* _о	1,23±0,11	2,11±0,12* _∞	2,07±0,15** _о
Основная группа												
n =	38	37	27	38	37	27	38	37	27	38	37	27
I	1,11±0,07	1,17±0,07	1,25±0,07	13,15±0,60	13,33±0,70	13,61±0,68	1,37±0,10	1,39±0,09	1,32±0,08	0,67±0,21	0,33±0,21	0,50±0,24
II	1,32±0,05	1,38±0,10	1,44±0,12	19,19±1,09	23,54±2,92	24,17±3,41	2,42±0,10	2,50±0,09	2,58±0,09	0,91±0,09	0,27±0,14	0,75±0,21
III	1,52±0,05	1,49±0,10	1,50±0,11	29,11±1,01	29,23±2,07	30,99±2,64	2,79±0,14	2,59±0,18	2,74±0,23	1,25±0,10	1,05±0,11	1,25±0,20

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; ** – $p < 0,01$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения;
_о – $p < 0,05$ по сравнению с основной группой; ∞ – $p < 0,01$ по сравнению с основной группой.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ГП РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

При оценке результатов терапии ГП через 1 месяц после введения КЭПЧ выявлена нормализация количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови по сравнению с аналогичным показателем через 7 дней после начала лечения (табл. 12). Анализ иммунного статуса у пациентов основной группы через 1 месяц после введения КЭПЧ выявил повышение количества общих Т-клеток до условной нормы по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (табл. 12). В то же время у лиц контрольной группы установлен дефицит общих Т-лимфоцитов (13,4% по сравнению с условной нормой). Через 6 месяцев после окончания терапии с использованием КЭПЧ уровень CD3⁺-клеток оставался в пределах нормы, а при традиционной терапии степень иммунодефицита общих Т-лимфоцитов увеличилась до 19,2% (табл. 13).

При оценке состояния регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов через 1 месяц после введения КЭПЧ выявлен гармоничный модулирующий эффект, который заключался в нормализации абсолютного и относительного содержания клеток с маркерами CD4 и CD8, что привело к повышению ИРИ до уровня условной нормы (табл. 14). Через 6 месяцев у пациентов основной группы абсолютное количество CD4⁺-клеток уменьшилось, однако относительное их содержание достоверно не отличалось от условной нормы (см. табл. 13). Относительное и абсолютное содержание CD8⁺-клеток к этому сроку наблюдения достоверно снизилось по отношению к условной норме. Таковую динамику содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов мы расцениваем как положительный эффект терапии, учитывая выявленный до начала лечения вторичный иммунодефицит по относительному Т-супрессорному типу. Это подтверждает и сохранившееся в пределах условной нормы значение ИРИ в течение 6 месяцев после использования КЭПЧ (табл. 14).

Через 1 месяц после традиционной терапии сохранялся нормальный уровень CD8⁺-клеток, однако как абсолютное, так и относительное количество CD4⁺-клеток, нормализации которых не удалось добиться через 7 дней после окончания терапии, оставалось

сниженным по сравнению с условной нормой. Такое соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов при проведении традиционной терапии привело к тому, что ИРИ у пациентов контрольной группы сохранился на достоверно более низком уровне по сравнению с условной нормой (табл. 14).

Через 6 месяцев после окончания лечения у пациентов контрольной группы абсолютное количество CD8⁺-клеток было достоверно ниже, чем у лиц с интактным пародонтом, однако относительное количество этих клеток сохранилось в пределах нормы. В то же время как относительное, так и абсолютное содержание Т-хелперов было сниженным и, следовательно, ИРИ к этому сроку наблюдения еще более снизился и оставался ниже уровня условной нормы на 16,1% (табл. 14).

После проведения традиционного лечения, а также терапии с использованием КЭПЧ через 1 месяц и через 6 месяцев содержание В-лимфоцитов достоверно не отличалось от условной нормы, хотя до начала лечения и через 7 дней после его окончания относительное количество клеток с маркерами CD19 в выделенных клинических группах было повышенным (см. табл. 4, 12, 13). В случае проведения традиционной терапии, показатель Т/В индекса через 1 и 6 месяцев был достоверно ниже условной нормы, чего не наблюдалось при введении КЭПЧ (см. табл. 14).

Через 1 месяц после введения КЭПЧ, а также окончания традиционной терапии абсолютное и относительное содержание 0-клеток достоверно не отличалось от уровня условной нормы (см. табл. 12), значение Т+В/0 индекса находилось на достоверно более низком уровне по сравнению с интактным контролем (см. табл. 14). Через 6 месяцев после проведения традиционной терапии и введения КЭПЧ выявлено повышение относительного содержания 0-клеток в описываемых группах на 34,7 и 24,5%, соответственно, по сравнению с условной нормой (см. табл. 13).

Повышение содержания 0-клеток, по-видимому, связано с выявленным статистически значимым снижением содержания Т-лимфоцитов в случае проведения традиционной терапии, а также недостоверным, но значительным снижением количества как Т-, так и В-лимфоцитов при введении КЭПЧ, что подтверждается достоверно более низкими значениями Т+В/0 индекса (см. табл. 12).

При исследовании клеточного звена иммунитета у пациентов основной и контрольной групп через 12 месяцев после проведения

терапии не было выявлено существенных изменений по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Можно заключить, что корригирующий эффект КЭПЧ проявляется по отношению как лимфоцитов, так и их регуляторных субпопуляций. Иммунокорригирующая активность КЭПЧ, выявленная через 1 месяц после окончания терапии, сохранялась, по крайней мере, в течение 6–12 месяцев, в то время как эффективность традиционной терапии относительно Т-звена клеточного иммунитета в отдаленных сроках наблюдения снизилась. При исследовании содержания иммуноглобулинов основных классов IgA, IgG и IgM (табл. 15) через месяц после окончания традиционного лечения и использования КЭПЧ выявлена нормализация их содержания. В случае проведения традиционной терапии уже через 6 месяцев уровень IgA достоверно снизился по сравнению с условной нормой на 16,0%, а содержание IgG и IgM повысилось на 20,0 и 42,1%, соответственно, что свидетельствует как о снижении бактерицидной защиты слизистых оболочек, так и об активации воспалительного процесса.

Через 12 месяцев после окончания традиционной терапии концентрация в периферической крови иммуноглобулинов основных классов отличалась от условной нормы, причем степень различий была еще более выражена.

Следовательно, преимущество терапии с использованием КЭПЧ состоит в том, что корригирующий эффект в отношении содержания иммуноглобулинов основных классов, выявленный через 1 месяц после окончания лечения, является более стойким при традиционной терапии, и сохраняется не менее 6–12 месяцев.

Содержание ЦИК по сравнению с условной нормой (табл. 16) у пациентов контрольной группы через 1 месяц после традиционного лечения оставалось достоверно повышенным при сниженном уровне комплемента. Через 6 месяцев в этой клинической группе концентрация ЦИК повысилась на 11,8%, а дефицит комплемента увеличился еще на 5,0%. Такую же динамику мы наблюдали при исследовании иммунного статуса через 12 месяцев. Традиционное лечение не оказывало влияния на содержание гетерофильных гемолизинов и лимфоцитотоксических аутоантител, уровень которых оставался повышенным как через 1, так и через 6 и 12 месяцев после окончания терапии.

Т а б л и ц а 12. Состояние клеточного звена иммунитета больных ГП через 7 дней и 1 месяц после комплексного лечения

Показатели	Лица с интактным пародонтом (n = 10)		Контрольная группа (традиционная терапия) (n=43)				Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n = 37)			
			через 7 дней после окончания терапии		через 1 месяц после окончания лечения		через 7 дней после окончания терапии		через 1 месяц после окончания лечения	
	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%
Лейкоциты	5,52±0,31	-	5,28±0,12	-	5,45±0,14	-	6,26±0,16*	-	5,64±0,13°	-
Нейтрофилы	3,58±0,33	63,79±3,31	3,35±0,10	63,69±1,35	3,43±0,11	63,30±1,40	4,15±0,24	62,79±1,65	62,71±1,41	4,12±0,25
Лимфоциты	1,61±0,15	28,60±1,57	1,58±0,06	29,86±0,76	1,60±0,06	29,37±0,72	1,55±0,04	24,62±0,47*	1,58±0,05	27,86±0,41°
CD3 ⁺ -клетки	0,95±0,13	57,20±3,00	0,81±0,04	50,84±1,17*	0,81±0,04	49,56±1,60*	0,68±0,03*	42,76±1,18**	0,84±0,02°	53,49±0,91°
CD4 ⁺ -клетки	0,41±0,06	42,10±2,23	0,30±0,02*	36,79±1,02*	0,30±0,02*	36,79±1,10*	0,21±0,01**	31,03±0,84**	0,34±0,01°	40,62±1,31°
CD8 ⁺ -клетки	0,25±0,04	25,90±0,88	0,21±0,01	25,28±0,53	0,21±0,01	25,44±0,53	0,16±0,01*	23,81±0,39*	0,20±0,01°	24,14±0,67
CD19 ⁺ -клетки	0,30±0,05	17,70±1,39	0,33±0,01	20,70±0,58*	0,30±0,01	19,00±0,48°	0,33±0,02	20,84±0,51*	0,27±0,01°	16,59±0,34°
0-клетки	0,38±0,04	25,1±3,09	0,45±0,03	28,47±1,54	0,49±0,03	31,44±1,78	0,56±0,02	36,40±1,42*	0,48±0,02°	29,77±0,81°

Примечания: ** – p<0,05 по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – p<0,01 по сравнению с лицами с интактным пародонтом;

° – p<0,05 по сравнению с показателем через 7 дней после окончания лечения; °° – p<0,01 по сравнению с показателем через 7 дней после окончания лечения.

Т а б л и ц а 13. Клеточное звено иммунитета больных ГП через 6 месяцев после окончания лечения различными видами комплексной терапии

Показатели	Лица с интактным пародонтом (n = 10)		Контрольная группа (традиционная терапия) (n = 38)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ) (n = 37)	
	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%	абс. (г/л)	%
Лейкоциты	5,52 ± 0,31	–	5,16±0,14	–	5,53±0,13	–
Нейтрофилы	3,58±0,33	63,79±3,31	3,19±0,12	61,8±1,48	3,52±0,09	64,20±1,52
Лимфоциты	1,61 ± 0,15	28,60 ± 1,57	1,53±0,07	29,65±0,96	1,53±0,05	27,24±0,45
CD3 ⁺ -клетки	0,95 ± 0,13	57,20 ± 3,00	0,71±0,04*	46,20±1,25*	0,80±0,03	52,28±0,97
CD4 ⁺ -клетки	0,41±0,06	42,10 ± 2,23	0,25±0,02*	35,73±1,07*	0,31±0,01*	39,64±1,25
CD8 ⁺ -клетки	0,25±0,04	25,90 ± 0,88	0,19±0,01*	26,33±0,67	0,18±0,01*	23,11±0,64*
CD19 ⁺ -клетки	0,30 ± 0,05	17,70 ± 1,39	0,31±0,02	19,98±0,58	0,25±0,01	16,19±0,40
0-клетки	0,38±0,04	25,1±3,09	0,52±0,03	33,82±1,47*	0,48±0,02	31,26±0,98*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с лицами с интактным пародонтом.

Т а б л и ц а 14. Индексная оценка влияния комплексной терапии на состояние клеточного и гуморального звена иммунитета больных ГП через 1 и 6 месяцев

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)	
		через 1 месяц (n=43)	через 6 месяцев (n=38)	через 1 месяц (n=37)	через 6 месяцев (n=37)
ЛТИ	6,60±0,62	8,73±1,71	7,71±0,31	6,84±0,16	7,14±0,18
ИРИ	1,64±0,09	1,45±0,04*	1,37±0,04*	1,69±0,03 ^o	1,72±0,04 ^{oo}
Т/В индекс	3,35±0,17	2,66±0,11*	2,37±0,16**	3,28±0,09 ^o	3,30±0,09 ^{oo}
Т+В/0 индекс	3,53±0,44	2,56±0,18*	2,21±0,16**	2,45±0,09*	2,34±0,13*
ИГИ	3,75±0,59	10,56±0,67	8,59±0,45 ^o	8,91±0,27 ^o	8,83±0,26

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ^o – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{oo} – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Т а б л и ц а 15. Содержание основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови через 1 и 6 месяцев после комплексного лечения ГП

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)	
		через 1 месяц (n=43)	через 6 месяцев (n=38)	через 1 месяц (n=37)	через 6 месяцев (n=37)
Ig A, г/л	1,74±0,12	1,56±0,04	1,46±0,04*	1,76±0,02 ^{oo}	1,75±0,03 ^o

Ig G, г/л	11,09±0,7 7	12,13±0, 25	13,30±0, 32*	11,30±0, 31	11,26±0,3 5 ^{oo}
Ig M, г/л	1,20±0,11 7	1,31±0,0 7	1,70±0,0 9*	1,30±0,0 5	1,30±0,05 ^o o

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ^o – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{oo} – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

У пациентов основной группы через 1 месяц после введения КЭПЧ нормализовался уровень ЦИК и комплемента. Стабильность этих показателей наблюдали в течение 6–12 месяцев после введения в качестве иммунокорректора КЭПЧ (табл. 16).

Т а б л и ц а 16. Содержание в сыворотке крови ЦИК, комплемента, гетерофильных гемолизинов и лимфоцитотоксических аутоантител через 1 и 6 месяцев после комплексного лечения ГП

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)	
		через 1 месяц (n=43)	через 6 месяцев (n=38)	через 1 месяц (n=37)	через 6 месяцев (n=37)
ЦИК, усл. ед.	0,051±0,002	0,070±0,002**	0,078±0,003**	0,058±0,002 ^o	0,058±0,003 ^{oo}
Комплемент, усл. ед.	1,046±0,009	0,957±0,015*	0,909±0,021*	0,955±0,021** ^{oo}	0,924±0,023* ^{oo}
Гетерофильные гемолизины, ед. опт. пл.	0,390±0,038	0,704±0,034**	0,768±0,041**	1,052±0,014 ^{oo}	1,056±0,018 ^{oo}
Лимфоцитотоксические аутоантитела, %	9,000±0,091	15,429±0,535**	17,424±0,719**	11,081±0,614 ^{oo}	11,183±0,674 ^{oo}

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом;

пародонтом; ° – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; °° – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Длительный корректирующий эффект КЭПЧ проявился в снижении содержания до условной нормы уровня лимфоцитотоксических аутоантител у пациентов основной группы как через 1, так и через 6 и 12 месяцев после введения препарата.

При этом концентрация гетерофильных гемолизинов у пациентов, получавших КЭПЧ, хотя и была выше, чем у лиц с интактным пародонтом во все сроки наблюдения, однако по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию, выявлялась статистически подтвержденная положительная динамика этого показателя.

Традиционная терапия не оказала положительного эффекта на фагоцитарную активность сегментоядерных нейтрофилов ни через 1, ни через 6 месяцев после окончания лечения (табл. 16). Об этом свидетельствует достоверное снижение ФИ, ИЗФ и БАН как относительно условной нормы, так и по сравнению с результатами лечения пациентов основной группы. Через 1 месяц после традиционной терапии нормализовалась способность к фагоцитозу отдельных сегментоядерных нейтрофилов, что выразилось в повышении ФЧ до уровня условной нормы, однако терапевтический эффект был нестойким и через 6 месяцев ФЧ вновь достоверно снизился по сравнению с этим показателем у пациентов основной группы и группы с интактным пародонтом.

Через 12 месяцев также была выявлена недостаточная функциональная способность сегментоядерных нейтрофилов при проведении традиционной терапии ГП.

Терапия с использованием КЭПЧ через 1 месяц приводила к нормализации значений ФЧ и уровня БАН (табл. 17). Однако ФИ и ИЗФ к этому сроку наблюдения, хотя и были достоверно выше по сравнению с ранним сроком и данными контрольной группы, но не достигали условной нормы. Через 6 и 12 месяцев после введения КЭПЧ нормализовались все показатели, характеризующие как фагоцитарную способность сегментоядерных нейтрофилов в целом, так и каждого отдельно. Исключение составляет ИЗФ, уровень которого, хотя и достоверно превышал показатель в контрольной группе, однако не достигал условной нормы. Таким образом, можно заключить, что введение КЭПЧ позволило не только улучшить

эффективность терапевтического воздействия в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной способности сегментоядерных нейтрофилов, но и нормализовать показатели иммунного статуса пациентов.

Т а б л и ц а 17. Фагоцитарная активность сегментоядерных нейтрофилов через 1 и 6 месяцев после комплексного лечения ГП

Показатель	Лица с интактным пародонтом (n=10)	Контрольная группа (традиционная терапия)		Основная группа (терапия с использованием КЭПЧ)	
		через 1 месяц (n=43)	через 6 месяцев (n=38)	через 1 месяц (n=37)	через 6 месяцев (n=37)
ФИ, %	81,10±1,96	65,44±1,72**	62,52±1,86**	87,59±1,17* ^{oo}	85,70±1,51 ^{oo}
ФЧ, усл.ед.	5,00±0,18	4,65±0,10	4,40±0,12*	5,45±0,19 ^o	5,46±0,18 ^o
БАН, %	42,30±1,50	34,83±0,56**	32,94±0,73**	38,90±0,99 ^o	39,26±1,16 ^{oo}
ИЗФ, усл.ед.	1,04±0,03	0,85±0,01**	0,81±0,01*	0,89±0,01* ^o	0,90±0,02* ^{.oo}

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ** – $p < 0,01$ по сравнению с лицами с интактным пародонтом; ^o – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{oo} – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Традиционная терапия не оказывала столь выраженного терапевтического эффекта в отношении коррекции иммунного статуса пациентов с ГП, а выявленная положительная динамика показателей была кратковременной.

В качестве иллюстрации эффекта действия КЭПЧ ниже приводим рентгенограммы (рис. 1, 2).



Рис. 1. Панорамная рентгенограмма на этапе лечения. Остеопороз межальвеолярных перегородок более 1/2 длины корня, диагноз – пародонтит генерализованный, III степень.



Рис. 2. Рентгенограмма. Уплотнение компактной пластинки кости, выравнивание рельефа альвеолярного гребня. Та же больная через 12 месяцев после окончания лечения.

Поскольку терапия ГП с использованием препарата «Криоцелл» позволяет пролонгировать срок ремиссии патологического процесса в пародонте и добиться более длительной клинико-рентгенологической стабилизации на более длительных сроках, по сравнению с традиционной терапией, мы считаем целесообразным рекомендовать включение этого препарата в комплекс лечебных мероприятий при ГП различных степеней тяжести, сопровождающемся нарушениями в иммунном статусе.

ГЛАВА 3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ В ДИАБЕТОЛОГИИ

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) является не только медицинской, но и социальной проблемой. Среди неинфекционных патологий он занимает третье место, уступая сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. В Украине официально зарегистрировано около 1 млн. больных. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценила современное распространение СД как глобальную эпидемию, которая нуждается в решении как медицинских, так и социальных проблем.

Важная социальная значимость лечения СД заключается в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности вследствие развития поздних сосудистых осложнений (микро- и макроангиопатий). Частота поражения сосудов при СД составляет от 68 до 91,5%. Риск смерти людей с диабетом увеличивается в 2–4 раза по сравнению с другими заболеваниями. Следовательно, поиск новых путей лечения СД, а также разработка средств профилактики его сосудистых и органных осложнений являются актуальными в современной диабетологии.

Медицина последних десятилетий создала условия для развития тканевой терапии, а достижения биологических наук позволили разработать биотехнологические процессы, которые обеспечивают эффективность их клинического применения. Терапевтические эффекты связаны с тем, что при введении в организм реципиента иммунобиологических плацентарных препаратов за счет ростовых факторов, наличия цитокинов, интерлейкинов и других сигнальных молекул происходит активация специализированных и прогениторных клеток в организме. Введенные активные биологические соединения активизируют регенерацию клеток и обновляют нарушенный клеточный и тканевый гомеостаз.

Цель нашего исследования состояла в разработке терапии СД и профилактики его осложнений на базе современных биотехнологий. Объектом исследования были 178 пациентов, среди которых 81 – с СД

1 типа и 97 – с СД 2 типа.

Для изучения эффективности комплексной терапии СД

проведено клиническое обследование больных, получавших традиционную терапию (контрольная группа) и терапию с использованием иммунобиологического препарата «Платекс–плацентарный», который представляет собой замороженный до температуры -196°C фрагмент плаценты человека (исследуемая группа). Больным СД 1 типа назначались инсулинотерапия, ангиопротекторы, липотропные и витаминные препараты, больным с СД 2 типа – пероральные гипогликемизаторы («Манинил», «Глибенкламид» и др.), гепатотропные, витаминные, липотропные и ангиопротекторные препараты. Следует отметить, что у 49 пациентов с СД 2 типа наблюдалась вторичная сульфамидорезистентность, то есть в их лечение включали инсулин. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и длительности заболевания. Проводилось также клиническое обследование 27 практически здоровых лиц. Для чистоты исследований и достоверного сравнения эта группа была разделена на две подгруппы (до 40 и после 40 лет), в которые соответственно вошли 11 и 16 человек.

Диагноз был верифицирован на основе клинической картины, клинических, биохимических и иммунологических данных. Тип СД, степень его тяжести и компенсации определяли согласно классификации ВОЗ (1999). Оценивали также следующие критерии: пол, возраст, длительность заболевания, тип, доза инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов.

Для оценки качества жизни мы использовали методику оперативной оценки самочувствия, активности и настроения с помощью анкетирования по Д. Я. Райгородскому (1999). Полученные баллы группировали по трем категориям в соответствии с «ключом» и подсчитывали количество баллов в каждой из них. Более четырех баллов оценивали как благоприятное состояние исследуемого, ниже – неудовлетворительное, 5,0–5,5 баллов – практически нормальное.

До лечения, через 3 месяца и 1 год у больных определяли показатели углеводного (глюкоза, гликозилированный гемоглобин) и липидного (общий холестерин, β - и α пре α -липопротеиды) обменов, свободнорадикального окисления (СРО) липидов (диеновые конъюгаты, ТБК-реактанты), антиоксидантной защиты (церулоплазмин) и иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, Т-супрессоры, Т-хелперы, а также индекс напряжения – ИМП).

«Платекс–плацентарный» является иммунобиологическим препаратом, который произведен ГП Межведомственный научный центр криобиологии и криомедицины (г. Харьков) и представляет собой криоконсервированную плацентарную ткань человека. Препарат применяли однократно путем подкожного введения и фиксации кетгутовыми лигатурами с соблюдением правил асептики и антисептики.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических расчетов Microsoft Excel 97 SR 1. Достоверность расхождений средних величин определяли по t–критерию Стьюдента. Расхождение считали достоверными при $p \leq 0,05$. Взаимосвязь между показателями определяли методом параметрической корреляции по коэффициентам корреляции Пирсона.

Нами проведено исследование распространенности, осложнений, летальности СД за последние 15 лет в Полтавском регионе по данным “Регистра больных СД по Полтавской области”, который содержит информацию более, чем о 30 тысячах больных.

Установлено, что за это время распространенность СД в Полтавской области выросла в 1,8 раза, в целом по Украине – в 1,7 раза. В Полтавской области насчитывается 32829 больных, из которых 8,2% приходится на 1 тип и 91,8% – на 2 тип СД. Сахарный диабет 2 типа (вторично инсулинзависимый) выявлен у 3,9% больных, то есть 12,1% пациентам была назначена инсулинотерапия.

У 37,1% больных зарегистрированы хронические осложнения СД, причем для СД 2 типа характерна высокая частота сосудистых осложнений: диабетическая ретинопатия (72,2% больных СД 2 типа против 54,1% СД 1 типа); диабетическая нефропатия (68,7% против 52,6%), микро- и макроангиопатия нижних конечностей (99,4% против 89,6%); инсульт (7,1% против 0,6%); инфаркт миокарда (4,9% против 0,4%), артериальная гипертензия (54,9% против 4,9%).

Анализ результатов инсулинотерапии свидетельствовал об увеличении объема использования высококачественных монопиковых, монокомпонентных свиных инсулинов (66,7%) и инсулинов человека (33,3%) по сравнению с 80-ми годами XX века, когда в клинической практике в основном преобладали говяжьи инсулины (64,9%). Также увеличилась кратность введения суточной дозы инсулинов. Так, в 1986 году однократное введение проводилось в 73,6% случаях СД,

двукратное – в 22,4%, трех- и четырехкратное – практически не применялось. В 2000 году однократное введение использовали 7,7% больных, двукратное – 60,5%, трехкратное – 26,1%, к тому же в практику было внедрено четырехкратное введение инсулинов (5,7%). Следует отметить, что использование высококачественных свиных и человеческих инсулинов, увеличение кратности их введения привели к значительному снижению уровня летальности у больных СД 1 типа.

По данным реестра нами установлено, что в среднем на каждого больного СД 1 типа приходится 2,05% тяжелых гипогликемических состояний, а также 3,13% случаев кетоацидоза, то есть каждые 2–2,5 месяца больной находился в состоянии декомпенсации, что приводило к госпитализации.

При клиническом обследовании больных СД 1 типа выявлены следующие симптомы: общая слабость, полидипсия, полиурия, никтурия, боль и онемение в нижних конечностях и др. У обследованной группы больных обнаружены сосудистые осложнения: диабетическая ретинопатия (51,9%), микро- и макроангиопатия нижних конечностей (96,2 и 76,5%, соответственно), нефропатия (46,9%), сердечно-сосудистые (18,5%) и цереброваскулярные заболевания (11,1%).

Сосудистые осложнения наблюдались на фоне развития гипергликемии и достоверного повышения уровня гликозилированного гемоглобина. Нарушения углеводного обмена сопровождались умеренной гиперхолестеринемией и гиперлипопротеидемией.

У обследованных больных с СД 1 типа установлена интенсификация СРО липидов, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня ТБК-реактантов и диеновых конъюгатов, а также индуктивное усиление активности церулоплазмينا.

Анализ биохимических показателей свидетельствовал, что при сроке заболевания более 10 лет достоверно растет уровень гликозилированного гемоглобина и наблюдается тенденция к повышению общего холестерина и ТБК-реактантов. Изучение зависимости этих показателей от возраста обследованных больных выявило тенденцию к повышению содержания промежуточных продуктов липидов, диеновых конъюгатов. Эти изменения происходили на фоне увеличения индекса массы тела (ИМТ).

При обследовании больных СД 2 типа обнаружено превалирование следующей клинической симптоматики: онемение,

зябкость в нижних конечностях, проявление стенокардии, функциональные нарушения нервной системы. Указанные клинические проявления наблюдались на фоне сосудистых осложнений: диабетическая ретинопатия (80,4%), нефропатия (64,9%), микро- и макроангиопатия нижних конечностей (97,9 и 96,9%, соответственно), сердечно-сосудистые (59,8%) и цереброваскулярные заболевания (49,5%).

Анализ биохимических показателей свидетельствовал о наличии гипергликемии, уровень гликозилированного гемоглобина в 2,2 раза превышал значения у практически здоровых лиц, наблюдалось достоверное повышение показателей, которые отражают состояние липидного обмена. У больных обнаружена резкая интенсификация СРО липидов, что подтверждал достоверный рост ТБК-реактантов и диеновых конъюгатов.

При сопоставлении биохимических показателей у больных СД 2 типа обнаружено, что по мере увеличения длительности заболевания достоверно увеличивается уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина на фоне развития гиперлипидемии и интенсификации СРО липидов. Анализ указанных показателей у больных СД 2 типа в зависимости от возраста показал увеличение показателей липидного обмена, при этом показатели углеводного обмена и СРО липидов существенно не изменялись.

У 29,9% обследованных больных СД 2 типа обнаружены клинические признаки метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. При изучении особенностей течения СД 2 типа выявлена существенная разница в состоянии больных, которые принимали таблетированные гипогликемизаты и которые были переведены на инсулинотерапию, что явилось основанием для выделения двух групп больных СД 2 типа.

Сопоставление клинического течения СД 1 и 2 типов позволило обнаружить разницу между частотой проявлений клинических симптомов. У больных СД 1 типа чаще выявлялись полидипсия, полиурия, никтурия, исхудание, общая слабость, а у больных СД 2 типа на фоне общей слабости, полидипсии и полиурии – боли, онемение и зябкость нижних конечностей, проявления стенокардии, а также функциональные нарушения со стороны нервной системы. Следовательно, при СД 1 типа первыми появляются симптомы, обусловленные декомпенсацией заболевания, а затем сосудистые

осложнения. Причем, для этого типа диабета характерно лабильное течение заболевания. При СД 2 типа, напротив, жалобы вследствие декомпенсации проявляются не так демонстративно и в основном они связаны с поражением сосудистой и нервной систем.

Сравнительная оценка биохимических показателей углеводного, липидного обменов, состояния СРО липидов и активностью антиоксидантной защиты свидетельствует о существенных отличиях между двумя типами СД. Уровень глюкозы в крови у больных СД 1 типа был достоверно выше по сравнению с СД 2 типа. Также у них отмечалось повышение уровня гликозилированного гемоглобина, что свидетельствовало о лабильности течения заболевания. Значительные нарушения липидного обмена мы наблюдали при 2 типе СД, что подтверждалось достоверным повышением уровня общего холестерина, \square - \square и пре \square -липопротеидов, увеличением ИМТ. При СД 1 и 2 типов первой увеличивается интенсивность свободнорадикальных реакций на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты (САЗ) у больных СД 2 типа.

Подтверждают вышесказанное и выявленные при СД 1 типа корреляционные связи: между уровнем ТБК-реактантов и гликозилированным гемоглобином (коэффициент корреляции $r = + 0,81$ Важной является связь дозы инсулина, которая вводилась пациентам, с уровнем Т-лимфоцитов ($r = + 0,56$), индексом напряжения иммунитета ($r = +0,52$) и количеством В-лимфоцитов ($r = + 0,42$), что свидетельствует о наличии антигенных свойств в инсулине человека, а также между уровнем активности церулоплазмينا и индексом напряжения иммунитета ($r = + 0,47$), поскольку они отражают состояние защиты организма.

При СД 2 типа спектр корреляционных связей следующий: между уровнем ТБК-реактантов и содержанием общего холестерина ($r = + 0,57$) прослеживается корреляционная связь, то есть в генезисе СД 2 типа большая роль принадлежит как гиперхолестеринемии, так и липопереокислению. Обращает на себя внимание высокая отрицательная корреляционная связь между активностью церулоплазмينا и рядом показателей системы иммунитета Т-супрессоры ($r = - 0,75$), индекс напряжения ($r = - 0,62$), то есть чем выше уровень антиоксидантной защиты, тем меньше напряжение со стороны иммунной системы.

Прослеживается также связь между уровнем гликозилированного гемоглобина и содержанием Т-лимфоцитов ($r =$

+0,68) и индексом напряжения иммунитета ($r = + 0,49$), то есть декомпенсация при СД 2 типа связана не только с активацией СРО липидов, гиперлипидемией, но и иммунологическими нарушениями.

Вторичноинсулинзависимый СД по метаболическим нарушениям занимает промежуточное место между СД 1 и 2 типов, что подтверждается корреляционными связями: между уровнем ТБК-реактантов и содержанием Т-хелперов ($r = - 0,70$); Т-лимфоцитов ($r = - 0,61$); В-лимфоцитов ($r = - 0,52$); количеством нулевых клеток ($r = - 0,75$) и индексом напряжения ($r = - 0,53$). Отмечается аналогичная связь между уровнями атерогенных липопротеидов и показателями иммунной системы: Т-лимфоцитами ($r = + 0,84$), В-лимфоцитами ($r = + 0,47$) и индексом напряжения ($r = + 0,84$).

Уровень гликозилированного гемоглобина также тесно связан с рядом показателей иммунной системы: содержанием В-лимфоцитов ($r = +0,77$), Т-лимфоцитов ($r = + 0,58$), Т-супрессоров ($r = + 0,56$) и индексом напряжения ($r = + 0,71$).

Таким образом, анализируя выявленные метаболические изменения, можно считать, что в генезисе сосудистых осложнений, а также декомпенсации заболевания большую роль играют гиперлипидемия, СРО липидов и некоторые нарушения со стороны иммунной системы. Установленные нарушения разных патогенетических звеньев СД обоих типов свидетельствуют о необходимости разработки принципиально новых методов коррекции нарушений. С этой точки зрения существенный интерес представляет плацента [1], которая считается провизорным полифункциональным органом, так как содержит в высокой концентрации биологически активные вещества, а также полипептиды, которые относятся к факторам роста [2].

Использование препаратов, полученных из плацентарной ткани, рассчитано на стимуляцию неспецифической резистентности организма [3], а также на повышение репаративных свойств поврежденных клеточных популяций [4–6].

Анализ клинического применения криоконсервированной плацентарной ткани свидетельствует о ее позитивном влиянии как на клиническое течение СД, так и на метаболические изменения (рис. 1).

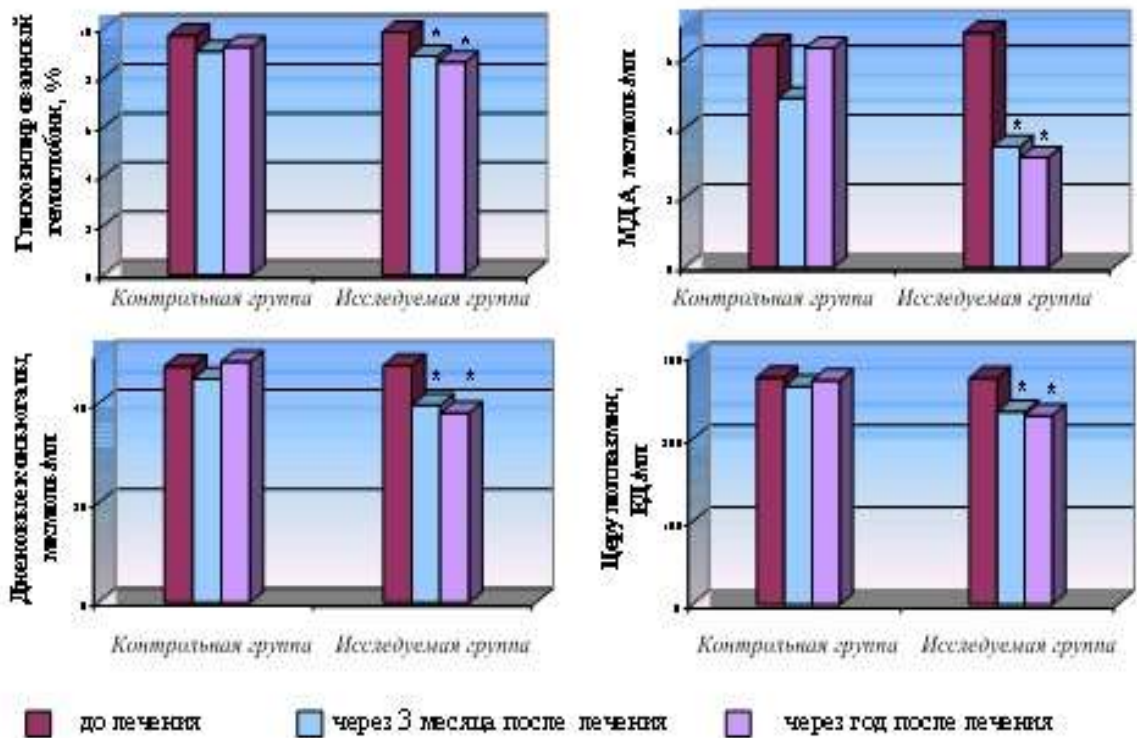


Рис. 1. Показатели метаболизма у больных в контрольной группе и после введения криоконсервированной плаценты.

Нами обнаружено, что гипогликемическое действие после ее введения наблюдается через 12–24 ч: появление ощущения голода, дрожания, потливости, слабости, которые исчезают после приема пищи [7].

С первых суток после введения препарата возникает необходимость в уменьшении дозы сахароснижающей терапии. На 5–7 день отмечалось клиническое улучшение, а именно: исчезали жажда, сухость во рту, появлялся аппетит и повышался жизненный тонус больных, что способствовало улучшению общего самочувствия, эмоционального состояния, настроения, появлению бодрости, нормализации сна. Эти реакции были выражены в первые три месяца и сохранялись на протяжении года.

В результате использования в комплексной терапии криоконсервированной плацентарной ткани нами установлено значительное улучшение качества жизни (через 3 месяца – 4,4 балла у больных СД 1 типа и 4,1 балла – с СД 2 типа, через 1 год – 4,0 балла у больных СД 1 типа и 3,9 балла – с СД 2 типа), тогда как в контрольной группе качество жизни оценивалось в 2,4 балла у

больных СД 1 типа и 2,5 баллов – с СД 2 типа через 3 месяца после лечения и 2,1 балла и 2,2 балла, соответственно, через 1 год.

После введения плацентарной ткани у больных СД 1 типа значительно снижались уровень глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина, при этом наблюдалось достоверное снижение уровня продуктов аутоокисления на фоне повышения активности САЗ и нормализации показателей липидного обмена (табл. 1). Выявлено достоверное снижение потребности в инсулине в среднем на 26,85% (рис. 2), которое практически сохранялось на протяжении года.

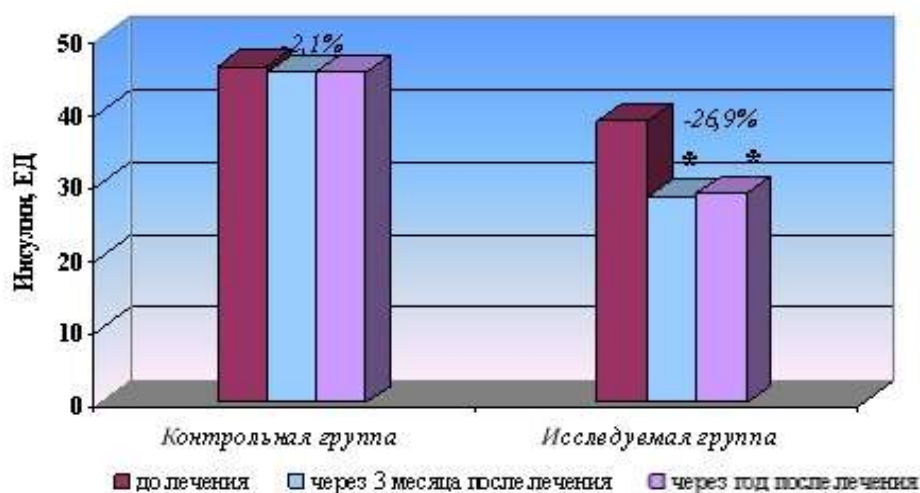


Рис. 2. Динамика дозы инсулина у больных с СД 1 типа в контрольной и исследуемой группах до и после лечения.

Т а б л и ц а 1. Биохимические показатели и индекс массы тела у больных СД 1 типа до и после введения препарата «Платекс–плацентарный»

Показатели	до лечения n=58	через 3 месяца n=54	через 1 год, n=51
Глюкоза, ммоль/л	11,80± 0,36	6,95±0, 11 $p_1 < 0,001$	6,20± 0,21 $p_2 < 0,001$
Гликозилирова нный гемоглобин, HbA _{1c} , %	9,86±0 ,22	8,92±0, 17 $p_1 < 0,001$	8,64± 0,14 $p_2 < 0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	4,85±0 ,07	4,61±0, 05 $p_1 < 0,01$	4,54± 0,04 $p_2 < 0,001$
β- и пре-β- липопротеиды, г/л	5,20±0 ,09	4,71±0, 21 $p_1 < 0,05$	4,59± 0,24 $p_2 < 0,05$
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	47,88± 0,85	39,86± 1,35 $p_1 < 0,001$	38,22 ±1,62 $p_2 < 0,001$
ТБК-реактанты, мкмоль/л	6,77±0 ,34	3,49±0, 32 $p_1 < 0,001$	3,17± 0,37 $p_2 < 0,001$
Церулоплазмин , Ед/мл	274,21 ±6,46	233,50 ±7,87 $p_1 < 0,001$	229,4 1±9,42 $p_2 < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	23,15± 0,08	23,28± 0,05 $p_1 > 0,1$	23,47 ±0,12 $p_2 < 0,005$

Примечания: p_1 – достоверность между показателями до лечения и через 3 месяца после лечения; p_2 — достоверность между показателями до лечения и через 1 год после лечения.

Подобного эффекта у больных, которые получали традиционную терапию, не отмечено и, как правило, все показатели через год возвращались к исходному уровню. Снижения потребности в инсулине в контрольной группе практически не отмечено.

У больных СД 2 типа, получавших пероральные гипогликемизаты, введение плацентарной ткани нормализовало метаболические процессы и способствовало сохранению терапевтического эффекта на протяжении года, а также - достоверному снижению уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Изучение показателей СРО липидов показало снижение ТБК-реактантов через год. Эти изменения наблюдались на фоне нормализации показателей липидного обмена. Наблюдалось достоверное снижение ИМТ (табл. 2, рис. 3).

Доза сахароснижающих препаратов, которые получали больные СД 2 типа, уменьшилась на 52,97% и оставалась на этом уровне на протяжении года. На фоне традиционной терапии также отмечалось снижение показателей через 3 месяца после лечения, но через год они увеличивались, достигая исходного уровня, а в некоторых случаях даже превышали его.

Подобная динамика показателей углеводного, липидного и перекисного обменов отмечалась и у больных с вторично инсулин зависимым СД, которым был введен препарат «Платекс-плацентарный».

При анализе метаболических показателей обнаружен гипогликемический, гиполипидемический эффект введения плаценты, а также протекторное действие относительно продуктов аутоокисления, что подтверждается и потребностью больных в дозе инсулина, которая снижалась на 45,26 % по сравнению с исходной дозой (рис. 3).

В контрольной группе доза инсулина увеличилась на 6,1% и оставалась такой на протяжении года. Подобного эффекта у больных, которые получали традиционную терапию, не отмечено и, как правило, все показатели через год возвращались к исходному уровню. Снижения потребности в инсулине в контрольной группе практически не отмечено.

Следует отметить, что традиционная терапия и использование плацентарной ткани существенно не влияют на клеточный иммунодефицит у больных СД 1 и 2 типа. На наш взгляд, это может быть связано с неодинаковой чувствительностью к инсулиновой обеспеченности изученных нами систем организма.

Установлено, что применение плацентарной ткани дает возможность увеличить индекс напряжения иммунитета лишь у больных СД 2 типа, вторично инсулинзависимого, который до лечения составлял $1,89 \pm 0,12$, после лечения – $2,60 \pm 0,42$, что является удовлетворительным прогностическим признаком, так как при увеличении напряжения в работе иммунной системы этот индекс уменьшался (рис. 4, 5).

Т а б л и ц а 2. Биохимические показатели и ИМТ у больных СД 2 типа до и после введения препарата «Платекс-плацентарный»

Показатели	до лечения, n=11	через 3 месяца n=9	через 1 год n=8
Глюкоза, ммоль/л	9,60±0,10	6,10±0,22 $p_1 < 0,001$	5,90±0,20 $p_2 < 0,001$
Гликозилированный гемоглобин, HbA _{1c} , %	9,13±0,24	8,06±0,24 $p_1 < 0,01$	8,08±0,25 $p_2 < 0,01$
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,09	5,56±0,10 $p_1 < 0,1$	5,34±0,08 $p_2 < 0,01$
β- и пре-β-липопротеиды, г/л	8,68±0,33	5,85±1,23 $p_1 < 0,05$	5,61±0,32 $p_2 < 0,001$
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	40,64±2,41	37,48±2,69 $p_1 > 0,1$	38,61±2,84 $p_2 > 0,1$
ТБК-реактанты, мкмоль/л	7,55±0,31	6,18±1,59 $p_1 > 0,1$	4,70±0,65 $p_2 < 0,001$
Церулоплазмин, Ед/мл	174,04±5,96	221,33±17,40 $p_1 < 0,05$	220,32±18,28 $p_2 < 0,05$
ИМТ, кг/м ²	31,94±0,18	31,25±0,19 $p_1 < 0,05$	31,33±0,22 $p_2 < 0,05$

Примечания: p_1 – достоверность между показателями до лечения и через 3 месяца после лечения; p_2 — достоверность между показателями до лечения и через 1 год после лечения.

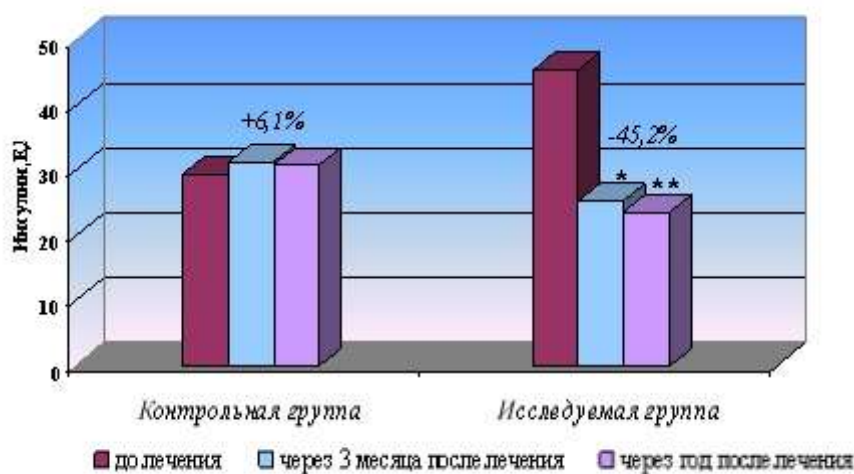


Рис. 3. Динамика дозы инсулина у больных с СД 2 типа в контрольной и исследуемой группах до и после лечения.

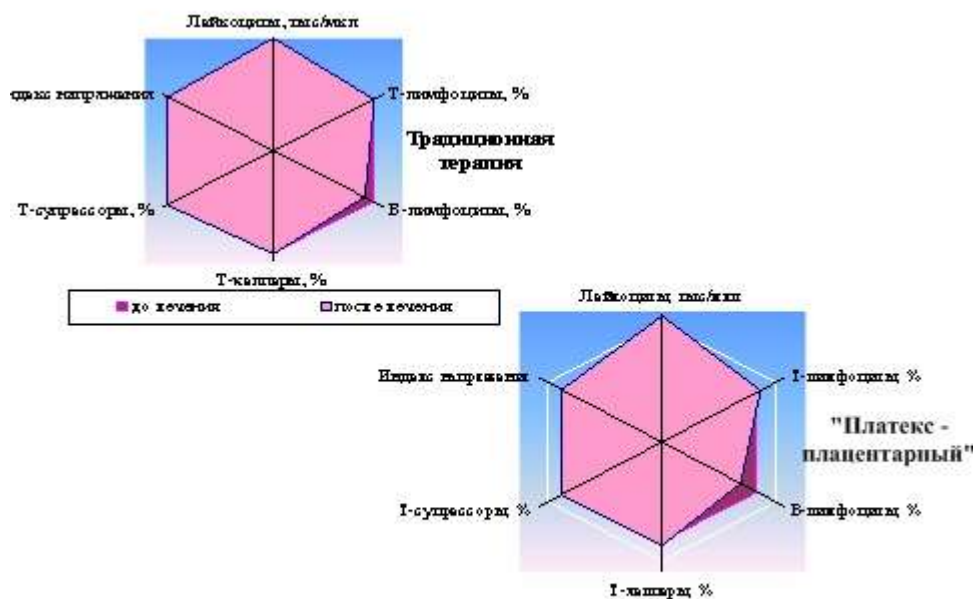


Рис. 4. Динамика показателей иммунной системы у больных с СД 1 типа до и после лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение криоконсервированной плацентарной ткани у больных СД 1 и 2 типов позволяет достичь долговременной стойкой гликемической компенсации, реабилитации перекисного окисления и нормализации липидного обмена, а также снизить потребность в инсулине, сахароснижающих препаратах и способствует стабилизации заболевания, оптимизации долгосрочного предупреждения диабетических осложнений, главным образом сосудистых. Следует отметить, что применение ткани плаценты, как дополняющей терапии СД, приводит к существенному улучшению качества жизни. Терапевтический эффект сохраняется на протяжении года.

Имеет существенное значение исследование характера воздействия криоконсервированной плацентарной ткани на некоторые осложнения, сопровождающие течение СД.

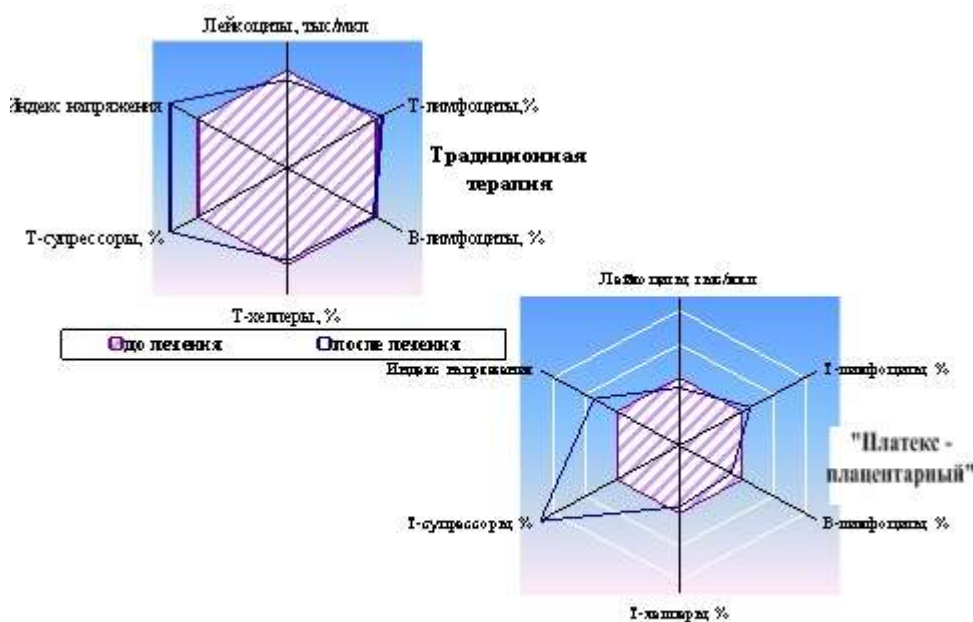


Рис. 5. Динамика показателей иммунной системы у больных с СД 2 типа до и после лечения.

Так, нами обследован 141 больной сахарным диабетом с диабетической нефропатией (67 – СД 1 типа, 74 – СД 2 типа) в возрасте от 32 до 65 лет, со средней длительностью заболевания 10,2 года; 75 больным (40 – СД 1 типа, 35 – СД 2 типа) было проведено дополнительное лечение препаратом «Платекс-плацентарный» на фоне традиционной терапии [9]. Применение его в комплексной терапии диабетической нефропатии позволяет поддерживать удовлетворительный гликемический контроль, существенно снизить активность свободнорадикального перекисления липидов и добиться стабильности в течение диабетической нефропатии, а в некоторых ситуациях при длительности заболевания около 5 лет – обратного развития данного осложнения.

Стабильность функционирования репродуктивной системы зависит от большинства факторов внутренней и внешней среды. Значительные нарушения в работе этой системы связаны с изменениями углеводного гомеостаза, который лежит в основе сахарного диабета. Известно, что нарушения функциональной активности репродуктивной системы у лабораторных животных при диабете связаны не только с деструктивными изменениями гонад, но и с дисфункцией гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Обследовано 179 больных СД 1 и 2 типов в стадиях полной и субкомпенсации (длительность СД составляет $5,8 \pm 1,9$ лет) [10]. У 137 лиц зарегистрированы признаки диабетической ангио- и нейропатий. Сперматологические характеристики (объем, концентрация, процент подвижности и процент патологических форм) определялись по общепринятым методикам. Характеристика показателей для фертильных мужчин: концентрация в 1 мл спермы - не ниже 20 млн сперматозоидов (подвижных – не менее 40%), процент патологических форм (не более 40), объем (не менее 2,0 мл). Половая конституция у больных определялась по методу Г.С. Васильченко. У пациентов первой группы определялась слабая половая конституция и ослабленный вариант средней, которая характеризовалась ослаблением эрекции, преждевременной эякуляцией или длительным половым актом (*easulatio parcia*). Пациенты группы 2 имели среднюю конституцию и ослабленный вариант средней конституции, которая характеризовалась ослаблением эрекции, снижением полового влечения и изменением длительности полового акта.

Больным с СД 1 типа (40 человек) и с СД 2 типа (51 человек) было проведено лечение препаратом «Платекс–плацентарный».

Применение плацентарной ткани способствовало улучшению половой функции, в частности субъективных показателей (либидо, выраженность оргазма), а это, в свою очередь, привело к значительному подъему эмоционального состояния больных. Кроме того, через 3 месяца мы констатировали достоверное улучшение качественных показателей спермограмм: увеличение концентрации сперматозоидов в эякуляте, увеличение процента живых и подвижных форм.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о перспективности включения препарата «Платекс–плацентарный» в общую схему лечения и профилактики осложнений при СД.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ

Среди многих заболеваний опорно-двигательного аппарата особое место занимает подагра – хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, а также отложением в тканях опорно-двигательного аппарата и внутренних органах натриевой соли мочевой кислоты (уратов) с последующим развитием рецидивирующего острого артрита и образованием подагрических узелков (тофусов) [1].

Подагра известна с древности, однако и в настоящее время проблема ее лечения остается актуальной [2].

Термин «подагра» происходит от греческих слов *pus* («стопа») и *agra* («захват»). Таким образом, уже в названии заложено одно из кардинальных проявлений подагрического артрита. Подагра рассматривается не только как болезнь, при которой патологический процесс локализуется в опорно-двигательном аппарате, но и как системное заболевание, характеризующееся поражением жизненно важных органов, прежде всего почек, многообразием клинических проявлений и системностью поражения. Это дает основания отнести ее к системным ревматическим заболеваниям, обусловленным внешне средовыми и/или генетическими факторами [2, 3].

В Международной классификации болезней подагра относится к кристаллическим артритам [4]. После опубликования в 1859 году работы А.В Garrod стало известно, что это единственная тофусная болезнь, а повышение уровня мочевой кислоты (МК) – признак обязательный и постоянный.

Хроническая гиперурикемия (повышение МК > 450 ммоль/л у мужчин и > 350 ммоль/л у женщин), повторные приступы артрита, провоцируемые кристаллообразованием в суставах, образование депозитов кристаллов (тофусов) во многих органах и тканях – основные, но не единственные проявления болезни.

В результате развития учения о подагре в течение прошлого столетия установлено, что она является метаболическим заболеванием, при котором нарушение одного обменного компонента приводит к возникновению каскада патогенетических реакций и в итоге – к изменению всех других видов обмена [3].

Распространенность подагры настолько увеличивается, что существует мнение о своеобразной эпидемии заболевания в конце XX – начале XXI веков. Заболеваемость подагрой находится в прямой зависимости от уровня жизни населения [3, 4]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости подагрой, особенно в развитых странах, что связано с увеличением продолжительности жизни, улучшенным питанием и лучшей диагностикой заболевания [2, 3].

Подагрой болеет примерно 1–2% взрослого населения, она является самой частой причиной развития воспалительных заболеваний суставов у мужчин. Частота заболевания с возрастом увеличивается на 7% у мужчин старше 65 лет и у женщин старше 85 лет [R.C. Lawrence et al., 1998]. Распространенность подагры в Украине составляет 5–28 случаев на 1000 мужчин и 1–6 на 1000 женщин. Среди мужчин 55–65 лет частота подагры достигает 4,3–6,1%, однако отмечается рост заболеваемости у лиц молодого возраста. Правильный диагноз устанавливается лишь в 10% случаев в первый год болезни, в 30% – в течение первых 5–6 лет (в том числе из-за многочисленных вариантов ее дебюта и проявлений). Распространенность заболевания среди населения европейских государств составляет 0,3%, а в отдельных областях Украины – 400 и выше на 100 тысяч населения [2, 3, 5].

Механизм развития гиперурикемии является достаточно сложным и остается окончательно не изученным. Важно, что асимптоматическая гиперурикемия является фактором риска развития клинически манифестной подагры. Гиперурикемию считают клинико-биохимическим проявлением декомпенсированного нарушения пуринового обмена [6]. К ней относят уровень мочевой кислоты в крови у мужчин более 420 мкмоль/л, а у женщин – более 340 мкмоль/л. Гиперурикемия диагностируется в 10 раз чаще, чем клинически манифестная подагра, причем устойчивое повышение уровня МК в крови регистрируется у 7% людей (до 5% у мужчин без каких-либо признаков подагры), а гиперурикозурия – до 20% [3]. Необходимо отметить, что некоторые авторы выделяют особую

форму подагры, течение которой происходит без гиперурикемии [3, 5].

Существует циркадный биоритм синтеза МК: максимальный – с 6 до 10 ч утра, показатели урикемии при этом увеличиваются в среднем на 25–30 мкмоль/л, а минимальный – ночью [3, 7]. Этими колебаниями обусловлен усиленный распад нуклеотидов в утренние часы с повышенной продукцией МК и одновременным увеличением реабсорбции уратов в почечных канальцах [8]. Мочевая кислота почти полностью выводится почками и лишь незначительное количество экскретируется с потом, мокротой, кишечным соком и желчью. В физиологических условиях процессы синтеза и утилизации МК являются сбалансированными, благодаря этому ее концентрация в крови и тканях поддерживается на оптимальном постоянном уровне. Кратковременное физиологическое повышение урикемии приводит в действие механизмы, способные усиливать экскрецию МК почками или кишечником [5, 7].

Больные подагрой часто имеют избыточную массу тела (25–60%) [8], артериальную гипертензию, сопутствующие сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца. Учитывая то, что наличие гиперурикемии закономерно, можно говорить о подагре и метаболическом синдроме, как о братьях-близнецах. Следует отметить, что глюкоза и инсулин являются важными факторами в гомеостазе МК, а дисбаланс этих показателей углеводного обмена приводит к гиперурикемии и гиперурикозурии [9, 10].

В Украине совершенствование методов ранней диагностики подагры остается чрезвычайно актуальной задачей, в особенности с точки зрения диагностики подагры на фоне ожирения.

Распространенность ожирения с возрастом увеличивается, особенно в средней возрастной группе. «Пилотные» исследования показали, что в Украине распространенность ожирения среди лиц старше 45 лет может составлять 52%, а избыточного веса – 33%, при этом нормальную массу тела имеет лишь 13% взрослого населения Украины [10].

Комплекс метаболических нарушений у мужчин чаще встречается в среднем возрасте, а у женщин – в начале менопаузального периода [11].

Основная цель лечения больных с ожирением – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [9, 10].

В последнее время обсуждаются результаты влияния абдоминального ожирения на уровень тестостерона у мужчин [12], при котором развиваются дисгормональные нарушения. По последним данным, если у мужчины окружность талии более 94 см – это ожирение, а если более 102 см, то ожирение усугубляется дефицитом тестостерона. У мужчин, страдающих ожирением, тестостерон снижается на 10–20% в год. Дефицит тестостерона поддерживает отложение избыточного количества жировой ткани в абдоминальной области и снижает эффективность лечения ожирения [13].

За первые 5 лет болезни диагноз был установлен лишь в 24,9% случаев, однако 10,2% больных получали базисную терапию нерегулярно.

Этиопатогенетическая терапия занимает у больных подагрой лишь 4,8% всего времени течения болезни. В результате отмечается увеличение МК, содержание которой превышает нормальные показатели только растворимого уратного пула у больных подагрой без тофусов в 2–4 раза, а при тяжелой тофусной подагре – в 30 раз. Именно поэтому подагра заслуженно относится к «болезням накопления», поскольку приводит к увеличению числа больных с тяжелыми проявлениями подагры в виде выраженной костно-суставной деструкции и подагрической нефропатии с признаками хронической почечной недостаточности. В свою очередь при развитии подагрической нефропатии даже общепринятая, комплексная и систематически применяемая терапия подагры более чем у 25% больных не эффективна. Именно этим, наверное, объясняется то, что причиной смерти до 40% больных подагрой является уремия, которая развивается вследствие подагрической нефропатии [14].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о наличии существующих проблем в диагностике (особенно ранней) и лечении подагры, что нередко делает серьезным прогноз заболевания [2, 7, 14].

Лечение подагры преследует следующие цели: ближайшую – достичь клинического благополучия (провести безопасное и быстрое лечение острого артрита), улучшить качество жизни пациента: отдаленную – остановить прогрессирование заболевания, то есть предотвратить его висцеральные проявления и рецидивы артрита [14].

Современный уровень развития медицинской науки диктует необходимость создания программ лечения подагры, цель которых – добиться устойчивого контроля над заболеванием. Для достижения этого важно выполнить следующие условия: длительное поддержание оптимального уровня МК в крови и моче; купирование обострения суставного синдрома и профилактику следующих: достижение по возможности функциональной реабилитации почек; лечение осложнений подагры и сопутствующей патологии; раннее выявление возможных ятрогенных эффектов лекарств [15]. При составлении плана лечения больного подагрой необходимо придерживаться общих требований: 1) раннее начало лечения; 2) длительное (часто пожизненное); 3) патогенетически направленное; 4) комплексное. При соблюдении этих условий можно избежать развития необратимых изменений в тканях и существенно улучшить качество жизни больного [16].

К основным разделам программы лечения подагры относятся: образовательная программа для больного; диетотерапия; фармакотерапия: лечение артрита, базисная терапия, лечение сопутствующей патологии; применение энтеросорбентов; экстракорпоральные методы лечения; физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение; оперативное лечение; профилактика [15, 16].

Внедрение в широкую врачебную практику программ «терапевтического обучения» и «контролируемых программ образования больного и его семьи» позволят существенно улучшить качество жизни и повысить уровень помощи пациентам. Подобные программы созданы и активно используются при таких заболеваниях, как сахарный диабет, бронхиальная астма [17].

Активное обучение больных подагрой должно быть ежедневным и желательно в условиях стационара. В это время (как правило, на фоне обострения артрита) больные психологически наиболее готовы к осознанию необходимости проведения мероприятий, которые будут направлены на предупреждение рецидивов. Используя понятную для больного терминологию, его информируют об основных клинических проявлениях и лабораторных маркерах подагры; способах контроля за массой тела; режиме и структуре питания; способах исключения факторов риска; индивидуальный подбор схемы лечения и лекарственных средствах (базисная и симптоматическая терапии; особенности введения препаратов, дозировки, побочные действия);

поддерживающей терапии; купировании приступов острого артрита; лечении сопутствующей патологии; хирургическом лечении и психологических аспектах заболевания [3, 15].

Особенно важно определить меры, которые необходимо проводить во время острого приступа подагрического артрита, учитывая очень высокую выраженность болевой симптоматики: создание окружающими благоприятных психоэмоциональных условий и покоя для больного, удобное, несколько возвышенное положение пораженной конечности. Важно обеспечить контроль за принимаемыми в это время больным анальгетическими и противовоспалительными препаратами (нередки случаи, когда больной за несколько часов принимает дозу препарата, которая многократно превышает суточную). Пациент должен всегда иметь при себе препараты для купирования приступа артрита, который может развиться в любое время. Иногда необходимы дополнительные мероприятия: подбор ортопедической обуви и вспомогательных средств передвижения (палки, костыли и т.д.) [3, 18].

Поражение суставов у больных подагрой может быть различным: от развернутого «подагрического статуса», в генезе которого присутствует кристаллоиндуцированное воспаление, до умеренных проявлений, связанных с развитием вторичного остеоартроза. Такие изменения могут быть и у одного и того же больного, причем одновременно в разных суставах и/или последовательно по мере развития заболевания. Этим обусловлена необходимость дифференцированного подхода к лечению артрита [3, 14, 18], при этом важно купировать острый приступ подагрического артрита с учетом выраженности болевой симптоматики [19].

При лечении острого подагрического артрита назначают покой, низкопуриновую низкокалорийную диету. Больному рекомендуется вести «пищевой дневник» с регулярным обсуждением диеты. Голодание противопоказано, больному следует пить до 2,5 л щелочной жидкости в течение дня. Локально применяют холод (непродолжительные криопроцедуры), а с 3–4-го дня – тепло [1, 3].

Основой лечения подагры является низкопуриновая диета (б и бе по Певзнеру). Необходимо употреблять щелочные напитки, фруктовые соки, молоко и молочные продукты, зерновые, злаковые, овощные супы и пюре, листовой салат, томаты, любые фрукты (в том числе консервированные), любые орехи, топинамбур (снижает урикемию). Рекомендованное содержание белка в рационе –

1 г/кг/сутки, жиров – менее 1 г/кг/сут. Питание должно быть гипокалорийным, каждые 7–10 дней целесообразно проводить разгрузочные дни. Следует избегать употребления шоколада, чая, кофе (из-за чрезмерного образования метилксантина в организме), мяса животных и птицы, море- и субпродуктов, бульонов или наваров, гороха, бобов, фасоли, шпината, чечевицы, сельдерея, алкоголя, в том числе пива, шампанского и сухого вина. Позволяется употребление вареного мяса или рыбы до 2–3 раз в неделю [1, 3, 16].

Цель базисной терапии – нормализация уровня МК в крови и моче [3, 15].

До сих пор не решен вопрос о времени начала базисной терапии при бестофусной подагре. Существует мнение, что лечение нужно начинать при 3-х и более приступах в течение года и/или при появлении тонуса. Также предлагаются определенные, фиксированные уровни гиперурикемии (без учета суточной урикозурии), при которых назначение базисной терапии является оправданным [20].

Сам факт развития подагрического кристаллоиндуцированного артрита свидетельствует о серьезных нарушениях обмена МК в виде гиперурикемии и связанном с ней специфическом уратном поражении почек. По мнению некоторых авторов диагностика заболевания на стадии артрита уже а priori является поздней, так как висцеральные проявления подагры (прежде всего поражение почек), связанные с нарушением пуринового обмена, как правило, проявляются раньше. Это обосновывает целесообразность проведения мероприятий по нормализации уровня МК в крови и моче сразу после обнаружения этих нарушений.

Основным критерием эффективности базисной терапии является снижение урикемии до целевого уровня, т.е. средней величины между верхней и нижней границами нормы. Достижение верхней границы не способствует в необходимой степени растворению и выведению уратного пула, а достижение нижней границы, как правило, требует существенного увеличения дозы препарата, что, возможно, усилит его токсическое действие [3, 5, 20].

При решении вопроса о назначении базисной терапии должны оцениваться не только урикемия, но и суточная урикозурия, а также клиренс МК. Это дает возможность определить тип нарушения пуринового обмена. Для метаболического типа характерны повышенная продукция МК, ее нормальный клиренс и высокая

суточная урикозурия. При почечном типе отмечается недостаточное выделение МК с мочой и соответственно низкие суточная урикозурия и клиренс МК.

Необходимо учитывать общие принципы базисной терапии: раннее начало лечения с целью скорейшей нормализации содержания МК в крови и моче; целесообразность назначения базисной терапии в межприступный период; наличие тонуса является безусловным показанием к назначению базисной терапии; учет типа нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный); достижение целевого уровня урикемии; динамический лабораторный контроль при лечении урикемии, суточной урикозурии, а также клиренса МК; в целях профилактики возможного обострения артрита в начальный период базисной терапии целесообразно постепенное увеличение дозы препарата и/или назначение противорецидивного лечения. Важно отметить, что наличие подагрической нефропатии с явлениями почечной недостаточности ограничивает, а в некоторых случаях делает невозможным использование базисной терапии [20].

Целью базисной терапии является уменьшение гиперурикемии, лечение хронического полиартрита и висцеральной (почечной) патологии [3, 5, 20].

Базисную терапию применяют в следующих случаях: частые приступы подагрического артрита (не менее 3-х в течение предыдущего года) или продолжительность острого периода в течение 1,5 месяцев в году; на фоне высокого содержания МК в крови (более 0,48 ммоль/л); при развитии или прогрессировании хронического подагрического артрита; появлении или росте тофусов; поражении почек (нефролитиаз), т. е. при отсутствии выраженной недостаточности выделительной функции почек [1, 3, 8, 20].

Критериями эффективности базисной терапии являются снижение урикемии до нормальных или субнормальных цифр за 6 месяцев лечения; исчезновение (или ослабление) атак острого артрита; уменьшение вдвое продолжительности острого периода болезни (за год); исчезновение, размягчение тофусов, отсутствие появления новых; улучшение выделительной функции почек, отсутствие прогрессирования нефролитиаза; исчезновение или уменьшения мочевого синдрома. Лечение базисными медикаментозными средствами начинают лишь после исчезновения признаков острого артрита. В течение первых дней и даже недель заболевания любое базисное средство может спровоцировать

развитие острого артрита, поэтому в начале курса их сочетают с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в средних дозах или с колхицином в дозе 1,5 мг/сутки. При приеме базисных противподагрических средств желательно пить до 3 л жидкости в день (если позволяет уровень АД и нет отечного синдрома), при этом диурез должен составлять не менее 2 л/сутки.

Обязательно знать следующее: терапия аллопуринолом при острой атаке/статусе не назначается; после завершения воспалительной реакции необходимо перейти к базисной терапии; лица, ранее принимавшие аллопуринол, не должны прерывать лечение, при этом возможно, но не обязательно, снижение дозы; для профилактики обострений подагры применение аллопуринола необходимо начинать с небольших доз (рекомендуют начальную дозу 50 мг); если препарат назначается в «холодный» период между обострениями, то начальная доза может быть выше (дозу более 100 мг используют редко); при отмене аллопуринола уровень МК увеличивается очень быстро (за 3–4 дня); индикатором правильной терапии является снижение дозы на 10% от начальной в течение месяца [3].

К урикодепрессантам относятся аллопуринол (аллогексал), тиопуринол и оротовая кислота. Эти средства применяют по 200–400 мг/сутки в течение длительного времени (до 4-х месяцев), в дальнейшем переходят на поддерживающую дозу 100 мг/сутки [3, 20]. Аналогичными свойствами обладает тиопуринол – ингибитор глутамин-гуанин-фосфорибо-зилтрансферазы, который назначают в дозе 0,3–0,4 г/сутки. Аллопуринол и тиопуринол способствуют накоплению в иммунокомпетентных клетках аденозина, который обладает мягким иммуносупрессивным эффектом. Аллопуринол влияет также на пиримидиновый обмен – снижает содержание уридина в крови и повышает содержание оротидина. Средство обладает антиоксидантными свойствами и влияет на экскрецию пуриновых метаболитов почками [3, 7]. Начальная доза препарата зависит от концентрации МК в крови, но не должна превышать 900 мг/сутки: обычно назначают начальную дозу 100 мг/сутки, постепенно ее увеличивая. В случае высокого содержания в крови креатинина (более 200 мкмоль/л) и/или оксипуринола (более 130 мкмоль/л) дозу аллопуринола уменьшают вдвое. Препарат противопоказан при креатининемии (более 400 мкмоль/л), оксипуринолемии (более 230 мкмоль/л). Лечение аллопуринолом

наиболее целесообразно при частых атаках острого подагрического артрита (два и более приступов в год); наличии признаков (клинических и рентгенологических) хронического подагрического артрита; выраженной продукционной гиперурикемии (содержание МК более 0,48 ммоль/л); наличии тофусов в субхондральной кости и мягких тканях; нефролитолизе, почечной недостаточности; острой мочекислотной нефропатии, а также у больных с уратным нефролитолизом, поскольку аллопуринол способствует растворению камней [3].

Аллопуринол (аллогексал) иногда можно комбинировать с урикозурическими средствами и колхицином. Однако у больных подагрой при наличии тофусов активное лечение, которое приводит к быстрому снижению уровня урикемии, может провоцировать приступ подагры за счет поступления МК в кровь из тофусов [3, 9].

В течение первых дней и даже недель терапии аллопуринолом для предупреждения провоцирования острого артрита его сочетают с НПВП в средних дозах или с колхицином, а в случае значительных поражений почек (в том числе при нефролитолизе) целесообразно применять цитратные смеси [3, 20].

Из всех урикозурических средств наиболее часто применяют бензбромарон и бензйодарон, которым присущи слабое урикодепрессивное свойство и способность снижать нормальное содержание МК в крови. Клинический эффект наступает через 2-4 месяца от начала лечения. Оптимальной является доза сульфипиразона, поддерживающая содержание МК в крови ниже 0,36 ммоль/л и увеличивающая выведение уратов на 50–100% по сравнению с исходным уровнем. Более безопасным препаратом является этамид, который по выраженности урикозурического эффекта уступает как антурану, так и бенемиду [3, 7, 20].

К уриколитикам принадлежат цитратные смеси (уродан, блемарен, магурлит, солуран, солимок) и ферменты (уратоксидаза и гепатокаталаза). Средства для ощелачивания мочи применяются при всех клинических вариантах и стадиях подагры, особенно в преморбидной стадии и при уратной нефропатии. Цитратные смеси также способствуют растворению мочекислотных и оксалатных камней и тормозят их образование. Для быстрого и резкого ощелачивания мочи применяется салуретик ацетазоламид (диакарб), который регулирует канальцевую реабсорцию натрия и таким образом – кислотно-щелочное равновесие [3].

Для купирования и предупреждения суставной атаки препаратом выбора остается колхицин, эффективность которого также является важным дифференциально-диагностическим тестом [3, 7, 14, 15, 20]. Механизм действия колхицина обусловлен угнетением функции полиморфно-ядерных лейкоцитов – снижает их миграционную активность и фагоцитоз кристаллов урата, увеличивает экскрецию и растворимость этих солей в тканях. Эффект колхицина является общепринятым диагностическим тестом, который подтверждает наличие подагры. Подобного действия колхицин не оказывает при любом другом артрите. Эффективность применения колхицина у больных подагрой колеблется от 50 до 80% и наиболее выражена при его назначении в начале приступа или при появлении продромальных явлений (тяжесть и дискомфорт в суставе). После купирования приступа колхицин следует принимать еще в течение 3–4 дней. Обычно колхицин применяют не более суток. При отсутствии эффекта в первые 2 суток прием колхицина прекращают. Средство противопоказано при сердечной и почечной недостаточности, язвенной болезни и беременности. Описаны такие его побочные эффекты, как диспепсия, усиление моторики ЖКТ, лейкопения, реже анемия и тромбоцитопения. Миалгии, парестезии и нарастающая слабость могут быть единственными проявлениями токсического эффекта колхицина. Известны случаи развития миопатии даже при назначении его небольших доз. Менее токсичным средством является алкалоид колхамин. На уровень урикемии и уратурии эти средства не влияют, поэтому они не являются базисными [3, 14, 20].

Эффективными при остром подагрическом артрите являются НПВП, которые относятся к препаратам «первой линии» [1, 3, 7, 14, 15]. При первой атаке заболевания может быть использован любой препарат из данной группы в большой дозе и коротким курсом. Наиболее эффективны НПВП в самом начале атаки, что позволяет быстро прервать развитие тяжелого артрита. Эта группа препаратов имеет сходный механизм действия, хотя они отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Противовоспалительный эффект, а также негативное воздействие (нефротоксичность, ulcerогенная активность) НПВП связаны с угнетением изоферментов циклооксигеназы. Для купирования острого артрита у больных подагрой необходимо использование НПВП, обладающих быстрым действием и максимальной

выраженностью противовоспалительного и анальгетического эффектов на фоне приема полных доз.

К побочным эффектам НПВП следует отнести гастропатии, аспириновую астму, гепато- и нефротоксичность, аллергические реакции, усиление артериальной гипертензии, головную боль, шум в ушах, снижение слуха, сонливость, редко цитопении [15].

В целом необходим индивидуальный подбор НПВП с учетом чувствительности к препарату пациента. Данные последних лет указывают на высокую эффективность ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в том числе нимесулида, лорноксикама. Высокая эффективность препаратов данной группы обусловлена свойством накапливаться в кислой среде (т.е. в очаге воспаления), высокой скоростью наступления эффекта, отсутствием гастротоксичности, наличием инъекционной формы. Назначают НПВП в большой разовой дозе, применяя неретардные формы: например, целекоксиб, рофикоксиб или нимесулид по 200 мг 2 раза в сутки, мелоксикам – 15 мг/сутки однократно. Пациентам молодого возраста рекомендуются также препараты арилоцтовой кислоты [1, 15].

Противопоказаны салицилаты и производные арилпропионовой кислоты, поскольку в терапевтических дозах они задерживают выделение уратов почками за счет снижения секреции и усиления реабсорбции в канальцах [3, 14].

При наличии противопоказаний к колхицину и НПВП, или их непереносимости при остром приступе подагры, применяют кортикостероиды - короткого действия (гидрокортизон), пролонгированного действия (дипроспан, метипред и др.). Внутрисуставное введение кортикостероидов дает быстрый и выраженный эффект в первые 24 ч с момента начала приступа и эффективно у 90% больных. Допускается также сочетание кортикостероидов с НПВП.

Для лечения подагрического артрита используются любые пути введения кортикостероидов, чаще применяют введение 250–500 мг метилпреднизолона внутривенно или внутримышечно, альтернативой является назначение дозы 20 мг внутрь на 2–5 дней с быстрым снижением дозы до ее полной отмены в течение 2-х недель [1, 3, 14].

Применение криоконсервированного экстракта плаценты с лечебной целью. Современные фармакологические средства не всегда оправдывают себя, особенно при длительно протекающих

заболеваниях, нарушениях обмена веществ и других патологических состояниях, которые обусловлены комбинацией различных заболеваний. В последнее время наблюдается значительный прогресс в разработке новых медицинских технологий с использованием клеточной терапии. Это открывает новые возможности в терапии хронических заболеваний, поскольку в ряде случаев фармакологические средства неэффективны и необходим поиск альтернативных путей воздействия на организм с целью активации природного потенциала репаративных возможностей целостного организма [21].

Плацента – высокоактивная железа внутренней секреции, которая содержит большое количество ростостимулирующих факторов и является естественным "депо" различных биологически активных веществ, обеспечивающих рост и развитие организма плода. Экстракт плаценты активизирует органы-мишени, повышает неспецифическую резистентность организма в целом к неблагоприятным факторам внешней среды и стрессовым ситуациям, стимулируя репаративные способности клеток при заболеваниях любого генеза и повреждениях. В тканях плаценты синтезируется ряд пептидов – структурных аналогов эндорфинов и энкефалинов, которые регулируют иммунный ответ клеточного и гуморального типа. В плаценте также происходит синтез белков, которые относятся к классу интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2), одной из функций которых является индукция гуморальных факторов неспецифической резистентности, а трансформирующий фактор роста, вырабатываемый клетками, стимулирует репарацию за счет активации мезенхимальных клеток и процессов неоваскуляризации. Экстракт плаценты практически безвреден, не имеет тератогенных и эмбриотоксических свойств. Препарат не вызывает аллергии, привыкания, сенсibilизации, не кумулируется, повышает антитоксическую функцию печени [21].

Тканевые препараты, в том числе экстракт плаценты, нормализуют обменные процессы в организме, обладают антиоксидантными и детоксикационными свойствами, стимулируют иммунную систему, что определяет особенности их фармакодинамики – способность повышать устойчивость организма к влиянию экологически неблагоприятных факторов, а также при любых формах патологии.

Тканевые препараты легко проникают через клеточные мембраны и биологические барьеры, в результате чего быстро достигается фармакологический эффект. Во внутриклеточных средах препараты расщепляются на составляющие их компоненты, которые легко выводятся из организма, в основном с мочой [22].

По современной классификации тканевые препараты относятся к группе адаптогенов-биоактиваторов, обладающих способностью влиять на некоторые физиологические функции организма как био- и гепатопротекторы [23].

В мире ведутся разработки способов низкотемпературного консервирования биологических объектов (клеток и тканей) для их практического применения, в частности, в репаративной медицине [23, 24].

Плацентарная ткань среди других криоконсервированных биообъектов занимает особое место. В настоящее время продолжают исследования свойств криоконсервированной ткани плаценты, которые были начаты после ее применения в лиофилизированном виде [25, 26].

Низкие температуры позволили осуществить длительное хранение фрагментов плаценты без значительной потери биологических свойств, в отличие от стерилизации при высоких температурах, и обеспечить тщательную проверку биологического материала, который был предназначен для применения в клинической практике [27].

После криоконсервирования и отогрева в ткани плаценты сохраняются биологические вещества, способствующие выполнению иммунных функций за счет таких репродуктивных иммуномодуляторов, как хорионический гонадотропин, хорионический адренокортикотропный гормон, провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Такая плацента содержит также большое количество половых гормонов: эстрадиол, прогестерон и тестостерон. В ткани плаценты присутствуют белки, обеспечивающие процессы репарации и неоваскуляризации [28].

В ИПКиК НАН Украины был разработан метод криоконсервирования фрагментов ткани плаценты [29] и получены экспериментальные и клинические данные относительно эффективности их применения в терапии сахарного диабета, климактерического синдрома, генерализованного пародонтита [30–32]. Имеются данные, что введение криоконсервированных

фрагментов плаценты может вызвать регресс атеросклеротического процесса [33, 34].

Установлено, что использование криоконсервированной ткани плаценты ускоряет нормализацию липидного спектра сыворотки крови, активизирует вывод лейкоцитами атерогенных фракций липопротеидов из очагов поражений. Доказано, что ее введение приводит к снижению содержания общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь уменьшает коэффициент атерогенности и способствует ускорению регресса экспериментального атеросклероза [35].

Морфологические и экспериментальные данные позволяют констатировать, что при применении криоконсервированной плацентарной ткани развивается стимуляция эндокринных органов, ткани печени, улучшается трофика сердечно-сосудистой системы, повышается репаративная способность тканей, а также стимулируются органы-мишени и тем самым повышается неспецифическая резистентность организма к неблагоприятным факторам окружающей среды и стрессовым ситуациям.

Преимуществом использования тканевой и клеточной терапии является то, что пациент получает биологически активные, сбалансированные соединения природного происхождения, которые способны влиять на различные стороны метаболизма целого организма, а также на клетки, способные выполнять заместительные функции [21].

Известно, что воспаление является основной проблемой медицины, поскольку оно лежит в основе более 70% патологий человека. В настоящее время важное место в решении этой проблемы занимает разработка новых методов противовоспалительной терапии – создание и исследование действия тканевых препаратов, особенно плацентарных [36, 37].

Заслуживают внимания научные публикации, посвященные изучению криоконсервированной плацентарной ткани в ИПКиК НАН Украины под руководством академиков НАН Украины В.И. Грищенко и А.Н. Гольцева. В клинической практике применяют различные виды криоконсервированных плацентарных тканей и их композиции для лечения заболеваний. Значительный опыт накоплен в лечении инсулинозависимого сахарного диабета путем применения криоконсервированного экстракта плаценты [37, 38], коррекции эндокринных нарушений, связанных с последствиями оперативных

вмешательств на эндокринных и репродуктивных органах, иммунологических форм невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода [39, 40]. Эффективность их применения доказана при лечении ишемической болезни сердца (в частности стабильной стенокардии) [40–43], апластических анемий и острого лейкоза [44,] хронических полипозных риносинуситов, в том числе генерализованного пародонтита [45, 46] и других видах патологии.

Криоконсервированный экстракт плаценты применяют для лечения диффузных процессов в печени, лучевых повреждений с целью восстановления системы кроветворения и иммунитета. Кроме того, отмечены положительные результаты его использования в регенерации костной ткани и при аутоиммунных заболеваниях. В связи с этим несомненный научный и клинический интерес вызывает метод лечения путем использования криоконсервированного экстракта плаценты в качестве корректирующего средства при гиперурикемии с целью стабилизации пуринового обмена. В клеточной терапии подагры остается много нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения для обоснования необходимости применения данного метода в широкой клинической практике.

Вопросы изучения биологических эффектов плацентарных тканей, используемых в тканевой терапии, и их патогенетической роли в коррекции основных звеньев подагры явились основой для проведения данного исследования.

Под наблюдением находилось 107 больных подагрическим артритом с ожирением. Диагноз подагрического артрита установлен по критериям, рекомендованным Ассоциацией ревматологов Украины (2004). Ожирение определяли согласно рекомендациям ВОЗ (1997). Средний возраст пациентов составил $48,8 \pm 0,75$ года (32–73 года). Медиана возраста дебюта заболевания составила 49,2 года.

Длительность заболевания колебалась от 1 года до 10 лет (в среднем $6,0 \pm 0,66$ года). Большая часть обследованных нами больных (43,93 и 31,77%) находилась в возрасте 45 лет и старше. Возраст первой и второй групп больных был одинаков.

В соответствии с поставленными задачами больные были распределены на следующие группы:

1 группа (основная), $n=52$ (48,6%) – больные подагрическим артритом с ожирением, которые на фоне базисной терапии

дополнительно получали препарат группы «Криоцелл» – криоконсервированный экстракт плаценты (ККЭП) в дозе 1,8 мл внутримышечно через день трижды. Препарат изготовлен в ИПКиК НАН Украины и ГП «Межведомственный научный центр криобиологии и криомедицины НАН, АМН и МЗ Украины» методом криоконсервирования, сертифицирован как медицинский иммунобиологический препарат. Он проходит контроль на отсутствие возбудителей сифилиса, ВИЧ, гепатитов В, С, краснухи, герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмоза, микоплазмоза, стерилен.

2 группа (сравнительная), n=55 (51,4%) – больные подагрическим артритом с ожирением, получавшие только базисную терапию.

Базисная терапия назначалась согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2005) и клиническим протоколам предоставления медицинской помощи при подагре и по специальности «эндокринология» (Приказы МОЗ Украины № 676 и № 356) и состояла из приема нестероидных противовоспалительных препаратов: лорноксикама в дозе 8–16 мг/сутки и урикодепрессивного препарата аллопуринола в дозе 100–300 мг/сутки. При наличии артериальной гипертензии предпочтение отдавали сартанам (валсартану в дозе 80–160 мг/сутки), сахарного диабета – метморфину в дозе 850 мг/сутки, гиперлипидемии – статинам (ловастатину в дозе 10–20 мг/сутки).

Течение подагрического артрита у больных с ожирением оценивали по клиническим данным, результатам рентгенологических и лабораторных методов обследования.

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме. К объективным признакам поражения суставов относили дефигурацию, деформацию, припухлость, покраснение кожи над суставами, нарушение функции.

Интенсивность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая представляет собой линейку с разметкой от 0 до 10 см, где 0 – отсутствие боли, а 10 – максимальная боль.

Для выявления абдоминально-висцерального ожирения применяли антропометрические измерения: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ. Индекс массы тела вычисляли по формуле Кетте: соотношение массы в килограммах и квадрату роста пациента.

Клинико-лабораторные показатели исследовали до лечения, через 1, 4 и 12 недель.

Степень активности воспалительного процесса устанавливали по клинико-лабораторным признакам. Определяли количество лейкоцитов и уровень СОЭ по общему анализу крови, а также «показатели острой фазы» (уровень С-реактивного белка (С-РБ), серомукоида) – при биохимическом анализе крови. Определение СОЭ проводили методами Панченкова, Вестергрена, а количество лейкоцитов крови – на автоматическом анализаторе.

Для оценки пуринового обмена исследовали уровень МК в сыворотке крови. Функциональное состояние почек определяли по уровням мочевины, креатинина, остаточного азота. Нарушение гликемии выявляли по уровню глюкозы крови. Дислипидемию устанавливали по уровню ОХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов. Коэффициент атерогенности определяли по соотношению разницы холестерина и ЛПВП к ЛПВП.

Показатели МК, креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП исследовали с помощью анализаторов «Super-Z» (Япония), «Сапфир-400» (Япония). Андрогенный дисбаланс определяли по уровню тестостерона в сыворотке крови, используя иммуноферментные тест-системы производства HUMAN (Германия).

Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования выполняли на аппаратах «Юкард-100» (Украина), Logiq 5 Pro (США), ЭКЦП-02 Доникс (Россия), рентгенографическое – на аппарате «Hf-525» (Корея).

Результаты исследования. Антропометрические измерения с последующим расчетом ИМТ позволили разделить всех больных следующим образом: 14 (13,08%) с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 29,99 кг/м²); 52 (55,92%) с I степенью ожирения (ИМТ от 30 до 34,99 кг/м²); 27 (29,03%) со II степенью ожирения (ИМТ от 35 до 39,99 кг/м²); 14 (15,05%) с III степенью ожирения (ИМТ < 40 кг/м²). По соотношению ОТ к ОБ преобладал абдоминальный тип ожирения.

По течению суставного синдрома у 38 (35,5%) больных диагностирован интермиттирующий артрит, у 69 (64,5%) – хронический. В основной группе интермиттирующая форма артрита наблюдалась у 17 (32,69%) больных, хроническая – у 35 (67,31%), а в группе сравнения – у 21 (38,18%) и 34 (61,82%), соответственно. Суставной синдром был основным проявлением подагры.

У всех больных наблюдалось поражение следующих суставных зон: первого плюснефалангового сустава – у 69 (64,6%), голеностопного – у 19 (17,77%), коленного – у 11 (10,28%), лучезапястных – у 8 (47%). В 1 группе артрит первого плюснефалангового сустава выявлен у 36 (69,23%) больных, голеностопного – у 9 (17,31%), коленного – у 4 (7,69%) и лучезапястных – у 3 (5,77%), во 2 группе – у 33 (60%), 10 (18,18%), 7 (12,73%) и 5 (9,09%) больных, соответственно. В обеих исследуемых группах преобладал артрит первого плюснефалангового сустава.

По течению заболевания больных распределили на группы: легкое течение (приступы артрита 1–2 раза в год, поражение не более 2-х суставов, рентгенографически – без признаков суставной деструкции, тофусы единичные или отсутствуют, поражение почек отсутствует; у 64 (59,81%) больных наблюдался подагрический артрит с избыточным весом и ожирением I степени; течение средней тяжести (приступы артрита 3–5 раз в год, поражение 2–4 суставов, рентгенографически – костная деструкция, множественные тофусы, мочекаменная болезнь); у 29 (27,1%) больных установлено ожирение I и II степеней; тяжелое течение (приступы артрита более 5 раз в год, множественное поражение суставов, рентгенографически – выраженная костно-суставная деструкция, крупные множественные тофусы, выраженная нефропатия); у 14 (13,08%) больных обнаружено ожирение III степени. Большинство больных как в 1, так и 2 группах имели легкое течение заболевания. Установлено, что степень тяжести подагрического артрита зависит от степени ожирения: значительная нагрузка большой массы тела на костную систему способствует возникновению дегенеративных изменений, ухудшающих двигательную функцию. Кроме того, заболевания опорно-двигательного аппарата (в частности подагрический артрит), способствуют возникновению избыточного веса тела и развитию ожирения вследствие уменьшения двигательной деятельности.

Тофусы, как проявление длительности заболевания, выявлены у 86 (80,37%) больных с ожирением, периферические тофусы – у 69 (64,48%) с ожирением I и II степеней, костные тофусы – у 17 (15,89%) с ожирением II и III степеней, безтофусная подагра – у 21 (19,63%) человека, 14 из которых имели лишь избыточную массу тела. В 1 группе периферические тофусы обнаружены у 33 (63,46%) больных, костные – у 7 (13,46%), без тофусов – у 12 (23,08%), а во 2

группе – у 36 (65,46%), 10 (18,18%) и 9 (16,36%) больных, соответственно. Наличие тофусов у больных подагрическим артритом и ожирением определяет тяжесть течения заболевания.

При этом установлено, что развитие тофусов наблюдается чаще у больных с подагрическим артритом и ожирением II и III степеней.

В обеих группах выявлены рентгенологические изменения со стороны суставов: сужение суставной щели – у 60 (56,07%) больных с избыточной массой тела и ожирением I степени, изменения хряща – у 25 (23,36%) с ожирением I и II степеней, остеокистоз – у 10 (9,36%) с ожирением II и III степеней, узурация поверхностей костей – у 5 (4,67%), кальцификация – у 2 (1,87%) и остеолиз – у 2 (1,87%) с ожирением III степени. Наличие мелкого и крупного остеокистоза у больных подагрическим артритом с ожирением указывает на патогенетическую роль общих обменных нарушений в развитии костной деструкции.

Среди коморбидных состояний выявлены: гиперлипидемия – у 95 (88,78%) больных с ожирением I, II и III степеней; артериальная гипертензия – у 87 (81,3%) с ожирением II и III степеней, сахарный диабет 2 типа – у 23 (21,49%) с ожирением II степени. При этом показатели систолического и диастолического артериального давления у пациентов основной и контрольной групп мало отличались, так как имеется прямая корреляция между показателями ИМТ и среднего артериального давления ($r = 0,51$).

У больных подагрическим артритом с ожирением выявлено повышение уровней СОЭ – у $35,5 \pm 1,2$ в 1 группе и у $38,0 \pm 1,3$ во 2 группе; СРБ – у $13,0 \pm 1,2$ в 1 и у $12,9 \pm 1,1$ во 2 группе. Установлено, что при подагрическом артрите у больных с ожирением воспалительный процесс не ограничивается лишь локальными изменениями в суставах, он вызывает ответную реакцию всего организма. СОЭ в отдельных случаях достигало 38 мм/час.

Почти у 90% обследуемых больных 1 и 2 групп нами выявлена дислипидемия в виде повышения уровня общего холестерина ($5,92 \pm 0,26$ и $5,97 \pm 0,29$), холестерина ЛПНП ($6,30 \pm 0,17$ и $6,05 \pm 0,31$), особенно триглицеридов ($2,57 \pm 0,16$ и $2,62 \pm 0,13$), и незначительное снижение уровня холестерина ЛПВП ($1,01 \pm 0,03$ и $1,01 \pm 0,06$), при этом установлена взаимосвязь между состоянием липидного обмена и нарушением метаболизма пуринов.

У всех мужчин с ожирением наблюдалось снижение уровня тестостерона, что подтверждает важность его определения. Так,

снижение уровня тестостерона, особенно при наличии ожирения II и III степеней, характеризуется максимальной гиперурикемией, что подтверждает связь абдоминального ожирения с уровнем тестостерона (ТС).

Пациенты основной группы и группы сравнения имели одинаковые нарушения пуринового обмена. Гиперурикемия влияет на течение подагрического артрита, форму артрита и наличие периферических тофусов. В свою очередь, уровни урикемии и ТС влияют на выраженность ожирения у больных подагрическим артритом. Тяжесть ожирения напрямую зависит от показателей тестостеронемии.

У больных с гипергликемией установлена взаимосвязь между уровнем МК, объемом талии, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем триглицеридов, ЛПВП, а также глюкозы.

Подагрический артрит у больных с ожирением ассоциируется с высоким уровнем МК и низким уровнем ТС. Подтверждена обратная корреляция между уровнями ТС и МК. При анализе андрогенного дисбаланса у больных с ожирением установлена достоверная корреляционная связь между уровнем ТС и ИМТ (табл. 1). Развитие ожирения у больных с подагрическим артритом влияет на снижение уровня ТС в крови. Андроидный тип ожирения чаще сочетается с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и дислипидемия.

Т а б л и ц а 1. Сравнительная характеристика показателей уровней МК и ТС в зависимости от ИМТ больных подагрическим артритом с ожирением

Показатель	ИМТ			
	от 25 до 29,99 кг/м ² (n=14)	от 30 до 34,99 кг/м ² (n=52)	от 35 до 39,99 кг/м ² (n=27)	>40 кг/м ² (n=14)
МК, ммоль/л	487±6,41 (313; 770)*	483±5,73 (354; 611)*	490±6,12 (333; 641)*	562±5,63 (378; 768)*
ТС, нмоль/л	11±0,47 (9,7; 12,1)*	10±0,39 (9,2; 11,1)*	9±0,33 (8,7; 10,9)*	8,3±0,37 (8,1; 8,5)*

Примечание: * – значения разностей между группами (p < 0,05).

Достоверно выявлено, что уровень ТС коррелирует с содержанием общего холестерина, глюкозы и зависит от возраста больного. Особо следует отметить, что его уровень коррелирует с продолжительностью обострения артрита. В обеих исследуемых группах достоверной разницы в исходных показателях клинического течения заболевания, нарушений пуринового и липидного обменов, гликемии, степени андрогенного дисбаланса, а также активности воспалительного процесса не установлено.

Для оценки динамики эффективности проведенного лечения исследуемые показатели анализировали через 1, 4 и 12 недель. "Значительное улучшение" проявлялось в исчезновении боли (артралгии) и симптомов явлений артрита (деформация, припухлость, покраснение кожи над пораженными суставами), восстановлении движений в пораженных суставах и их функциональной способности, уменьшении ОТ, ОБ, снижении ИМТ, нормализации артериального давления, гиперурикемии, маркеров воспалительного процесса, уровня холестерина, глюкозы и ТС. Обязательным условием улучшения считали наличие положительной динамики лабораторно-инструментального обследования.

При анализе интенсивности боли и активности артрита в соответствии с визуальным наблюдением через 1 неделю после начала лечения отмечены купирование болевого синдрома у пациентов основной группы. Уменьшалась интенсивность артралгии и болевого синдрома у больных этой группы, т.е. после введения препарата «Криоцелл», от $9,8 \pm 1,2$ до $4,9 \pm 1,3$ и от $9,6 \pm 1,7$ до $7,1 \pm 1,4$ в группе сравнения. Наблюдалось улучшение клинического состояния больных, что подтверждалось уменьшением продолжительности обострения артрита (на 28,57%) в 1 группе по сравнению со 2 группой (14,28%). Соответственно достоверно снизились суточная доза и кратность приема аллопуринола в 1 группе, а также суточная доза и длительность приема лорноксикама. На фоне проводимой терапии достоверно уменьшились показатели артериального давления в 1 группе. При исследовании пуринового обмена в 1 группе было достигнуто постепенное снижение уровня МК уже после 1 недели лечения по сравнению с показателями 2 группы (рис. 1).

У больных 1 группы наблюдалось улучшение липидного профиля, что проявлялось в достоверном снижении концентраций холестерина и тенденции к повышению уровня ЛПВП. Уровень

глюкозы начал снижаться у больных с гипергликемией в 1 группе при увеличении содержания тестостерона (рис. 2). Через 1 неделю после начала лечения нами отмечены достоверные преимущества комплексной терапии с использованием ККЭП по сравнению с базисной терапией.

Считаем, что современная терапия больных должна быть направлена не только на снижение гиперурикемии, но и на защиту органов-мишеней для предупреждения и отсрочки развития осложнений.

При анализе интенсивности боли и активности артрита по ВАШ у пациентов 1 группы установлено положительное влияние введения криоэкстракта плаценты – через 4 недели лечения интенсивность боли по сравнению с начальной снизилась в 3,6 раза по сравнению с 2 группой, в которой снижение было в 2,3 раза.

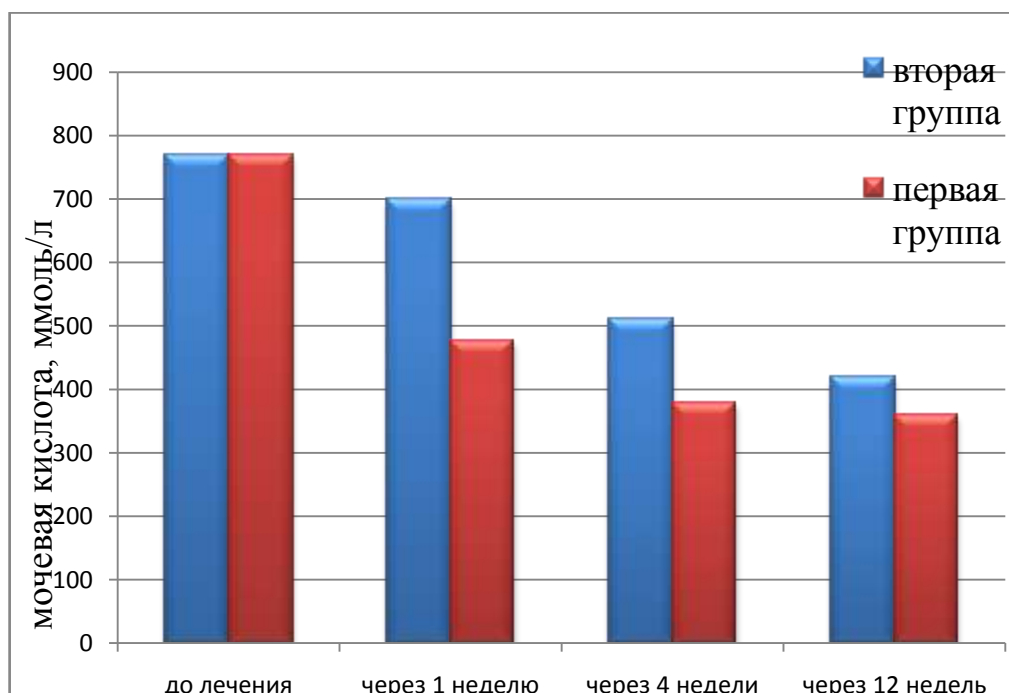


Рис. 1. Динамика уровня мочевой кислоты у больных 1 и 2 групп.

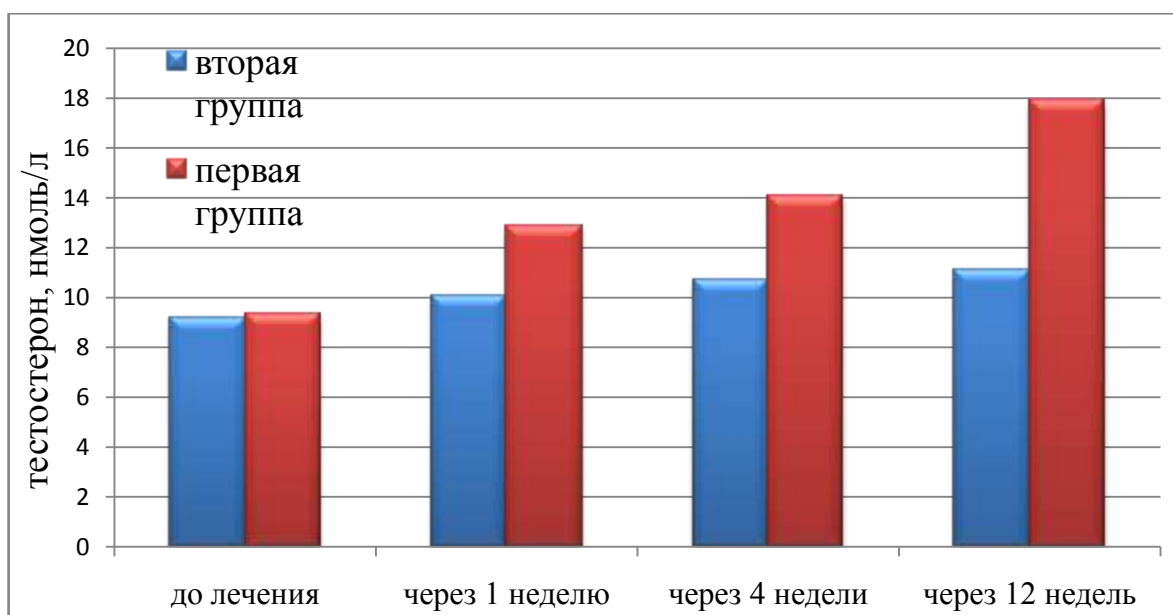


Рис. 2. Изменения уровня ТС до лечения и на фоне проведенного лечения у больных 1 и 2 групп.

Через 4 недели у больных 1 группы, которым на фоне базисной терапии применялся ККЭП, достоверно сократилась длительность обострений хронического подагрического артрита на 45,71% против 27,14% во 2 группе, соответственно снизилась доза принимаемого лорноксикама. Соответственно у больных, которым вводили ККЭП, уменьшилась доза аллопуринола и наблюдалась нормализация показателей артериального давления. В 1 группе нормализовался пуриновый обмен за счет снижения уровня МК по сравнению с показателями 2 группы, что сочеталось со снижением концентрации ОХС, ЛПНП и триглицеридов. При этом сохранялась тенденция к повышению уровня ЛПВП.

Важно отметить, что уровень глюкозы достоверно снизился на 4-й неделе с момента начала лечения у больных с гипергликемией и достоверно увеличился уровень ТС у больных 1 группы (табл. 2, рис. 2). По нашему мнению, именно сниженный уровень ТС не способствует полноценной коррекции липидного и пуринового обменов.

В основной группе острофазовые показатели стабилизировались на 1–4 неделе лечения одновременно с уровнем урикемии.

Сравнение показателей обеих групп через 12 недель после начала лечения позволило установить, что у больных 1 группы, которым применяли криоконсервированный экстракт плаценты, наблюдалась положительная клиническая динамика.

Стабилизировался воспалительный процесс в суставах, что подтверждалось уменьшением выраженности болевого синдрома почти на 89,69% по ВАШ в основной группе по сравнению со 2 группой (64,58%).

Т а б л и ц а 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных исследуемых групп

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До лечения	Через 4 недели	До лечения	Через 4 недели
Болевой индекс, баллы	9,8±4,2	2,7±1,8*	9,6±3,7	4,1±2,1*
МК, мкмоль/л	768±6,4	378±8,2*	770±6,9	501±9,2*
СОЭ, мм/ч	35,5±1,2	20,96±1,9*	38,0±1,3	25,12±2,7*
СР-Б, мг/л	13,0±1,2	6,66±1,3*	12,9±1,1	8,13±1,1*

Примечание: * - относительно показателей до и после терапии (p<0,05).

Длительность обострений хронического подагрического артрита у больных 1 группы достоверно уменьшилась на 72,85% по сравнению со 2 группой (41,14%). Соответственно уменьшилась доза лорноксикама. Выявлены достоверное уменьшение суточной дозы аллопуринола и дальнейшая нормализация артериального давления. В 1 группе нормализовался пуриновый обмен за счет снижения уровня МК и улучшения липидного профиля при достоверном снижении концентрации холестерина. Следует отметить тенденцию к повышению уровня ЛПВП после комплексного лечения и достоверную коррекцию уровня глюкозы у больных. К положительному влиянию препарата «Криоцелл» можно также отнести повышение уровня ТС.

При применении комплексной терапии с использованием ККЭП мы наблюдали положительную динамику антропометрических

данных. Так, через 12 недель масса тела больных 1 группы уменьшилась в среднем на $5,7 \pm 1,3$ кг. Во 2 группе показатели ОТ, ИМТ не изменились. По нашему мнению, недостаточный уровень ТС способствует накоплению жировой ткани и именно через восстановление уровня ТС у больных 1 группы мы смогли стабилизировать массу тела и постепенно ее уменьшать.

При применении комплексной терапии с использованием ККЭП не отмечалось супрафизиологических пиковых концентраций ТС в течение всего периода наблюдения, в то время, как по нашим данным, его пониженный уровень приводит к повышению уровня маркеров воспаления, может способствовать развитию и прогрессированию ожирения и акселерации атеросклероза. Можно предположить, что устранение нарушений андрогенного дисбаланса приводит к коррекции липидного и пуринового обменов. В целом, эффективность лечения в 1 группе значительно превышала таковую во 2 группе (рис. 3).

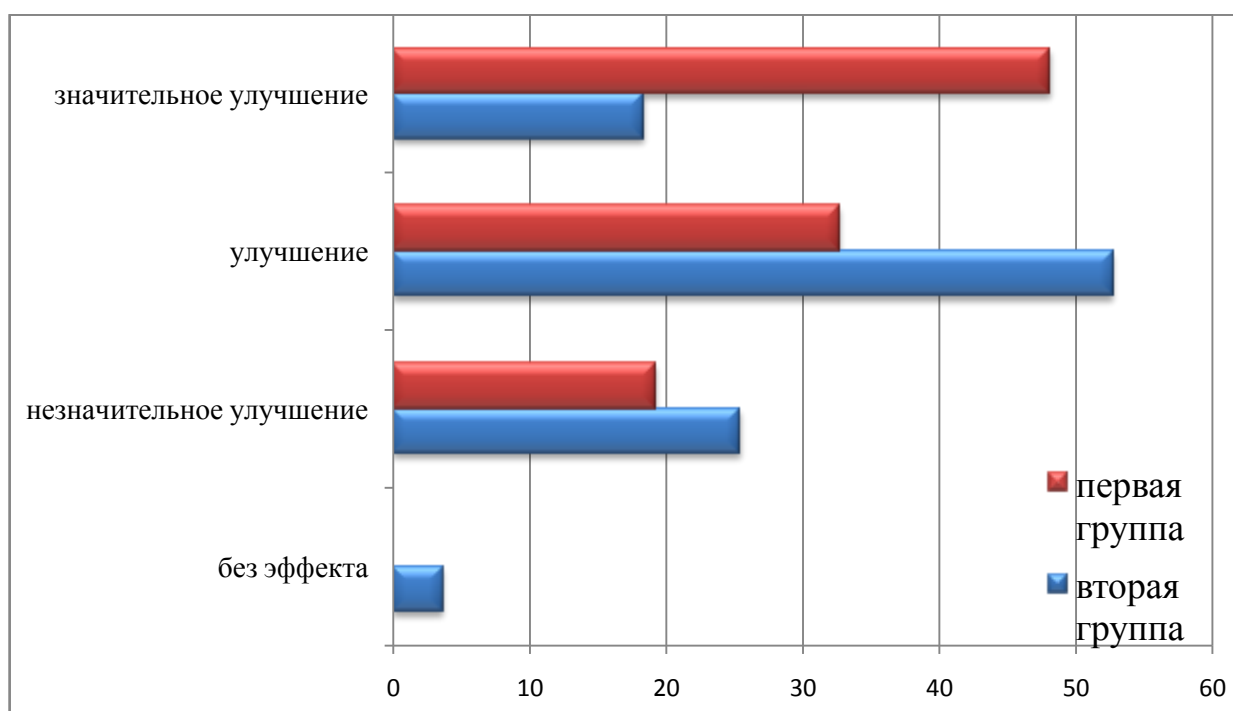


Рис. 3. Эффективность проведенного лечения у больных 1 и 2 групп.

Необходимо отметить, что наибольший эффект наблюдался через 12 недель после начала терапии. На результативность лечения также влияли течение, тяжесть подагрического артрита, начальные уровни ТС и МК. У больных 2 группы такая зависимость от базовой терапии была меньше, что определило выбор программы их лечения.

Установлено, что после использования ККЭП в комплексном лечении подагрического артрита уровень ТС в течение 12 недель поддерживался в физиологических пределах. Такая схема терапии имеет значительное преимущество по сравнению с другими, которые в среднем предполагают 22 инъекции ТС в год.

При изучении влияния ККЭП обнаружено положительное влияние терапии на клинические проявления, что подтверждено уменьшением количества и продолжительности приступов артрита, повышением толерантности к физическим нагрузкам и снижением суточных доз НПВП, а следовательно, и риска развития НПВП-гастропатии.

Таким образом, предложенный метод комплексного лечения с использованием ККЭП позволяет воздействовать на основные патогенетические факторы подагрического артрита у больных с ожирением на основе андрогенного дисбаланса.

Полученные результаты позволили впервые в Украине использовать метод комплексного лечения подагрического артрита у больных с ожирением путем применения ККЭП на фоне базисной терапии [4]. При этом определены клиничко-лабораторные особенности течения подагрического артрита на разных его стадиях и в динамике лечения, доказано изменение уровня сывороточного тестостерона, который изменяется в зависимости от стадии заболевания и уровня гиперурикемии.

При прогрессировании подагрического артрита наблюдается снижение содержания тестостерона в крови больных. Нами установлена обратная взаимосвязь между уровнями мочевой кислоты и тестостерона, а также влиянием последнего на течение и прогноз заболевания. Показано, что выраженность разбалансированности данных показателей способствует тяжелому течению болезни с частыми обострениями и развитием осложнений. Кроме того, доказано влияние ККЭП на андрогенное состояние, пуриновый, липидный обмены у больных подагрическим артритом с ожирением.

ГЛАВА 7

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ СЫВОРОТКИ КОРДОВОЙ КРОВИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ПАЦИЕНТОК С АНИТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител и клиническим проявлением венозного или артериального тромбоза либо синдрома потери плода [1].

Этиологию АФС связывают чаще всего с генетическими или инфекционными факторами [2]. В патогенезе АФС основную роль играют антифосфолипидные антитела (аФЛ). Разнообразие клинических проявлений обусловлено гетерогенностью популяции аФЛ и их способностью по-разному взаимодействовать с компонентами мембран различных клеток. В определённых условиях аФЛ взаимодействуют с мембранами тромбоцитов, эндотелиоцитов, провоцируя коагуляцию и воспалительные изменения, на которых основана теория «двойного удара» (two-hit hypothesis). Согласно этой теории «первый удар» создаёт условия для гиперкоагуляции, а «второй», усиливаясь медиаторами воспаления, дополнительно активизирует каскад коагуляции [1].

Акушерская патология, обусловленная АФС, является достаточно распространённой и приводит к увеличению показателей материнской и перинатальной детской заболеваемости и летальности. Манифестацию проявлений при АФС во время беременности исследователи связывают с особенностями формирования маточно-плацентарного кровообращения в процессе имплантации и инвазии трофобласта в спиральные артерии [3].

Описана способность аФЛ активировать систему комплемента, взаимодействовать с компонентами плодного яйца, мембранами клеток предимплантационного эндометрия и тем самым препятствовать полноценной имплантации [4–6]. Существует мнение, что аФЛ могут повреждать эндотелий, нарушать кровообращение в маточно-плодовом бассейне, что приводит к неполноценной инвазии

трофобласта, а значит, и к развитию плацентарной недостаточности, синдрому задержки развития плода (СЗРП), гипоксии, гестозам [1, 2].

В целом осложнения гестационного процесса отмечаются у 76-81% женщин с аФЛ, приводя к 15–20% перинатальных потерь (невынашивание, гестоз, СЗРП, плацентарная дисфункция (ПД), недоношенность).

Лечение АФС по современным стандартам начинается с момента выявления клинических проявлений либо с момента достоверного диагностирования маточной беременности у женщин с ранее диагностированным заболеванием и продолжается до конца беременности [7], что является несвоевременным, учитывая данные о повреждающем действии АФЛ как на предимплантационный эмбрион, так и на эндометрий, нарушая их структуру и функцию. В терапии АФС используются препараты, сочетающие свойства антикоагулянтов, антиагрегантов и противовоспалительных средств, однако основная составляющая патогенеза АФС – аутоиммунный процесс корригируется зачастую недостаточно. Таким образом, проблема профилактики и лечения акушерского АФС является актуальной.

Криоконсервированные препараты сыворотки пуповинной или кордовой крови (СКК) и плаценты в последнее время находят всё большее применение в биотехнологиях, клеточном культивировании, а также в различных областях медицины [8–10]. Определена высокая эффективность криоконсервированной СКК в терапии заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют иммуноэндокринные нарушения [8–10].

Этот эффект обусловлен составляющими сыворотки кордовой крови, а именно: иммуносупрессивными факторами, антикоагулянтными соединениями, половыми гормонами, веществами, способствующими васкуляризации и репарации тканей [10, 11]. Поэтому можно предположить, что СКК и ее препараты эффективны при лечении АФС, в основе этиопатогенеза которого лежит аутоиммунная реакция, ведущая к коагулопатии и патологии плацентации.

На предварительном этапе исследования в экспериментах *in vitro* и на экспериментальной модели АФС была показана эффективность криоконсервированной СКК в лечении АФС, а при проведении прегравидарной подготовки с СКК в сочетании с традиционным лечением удалось почти полностью избежать

репродуктивных потерь у лабораторных животных [12, 13].

Цель работы – определение эффективности препарата криоконсервированной сыворотки кордовой крови – криоцелл-криокорд (КК) – в коррекции репродуктивной функции при антифосфолипидном синдроме.

В соответствии с разработанной программой клинико-лабораторного скрининга проведено обследование 123 женщин, которые составили три клинические группы. Группу I составила 41 женщина с АФС, которые получали прегравидарную подготовку (КК по 1,0 мл в/м 1 раз в сутки, 5 раз при планировании беременности) и стандартную терапию АФС во время беременности (аспирин по 0,1 г, 1 раз в сутки в течение всей беременности, фраксипарин с 10 по 34 неделю, 3 курса по месяцу). В группу II вошли 39 пациенток с АФС, получавшие стандартную терапию АФС во время беременности. Здоровые женщины (43 пациентки), планирующие беременность составили клиническую группу III. При отборе пациенток в группы наблюдения придерживались принципа клинической однородности групп при верификации диагноза.

При клиническом обследовании пациенток, страдающих привычным невынашиванием, повышенный титр аФЛ определялся в 31% случаев, в то же время среди всех женщин, обратившихся в роддом, повышенный титр аФЛ был выявлен у 2%, что соответствует данным литературы [2].

При изучении соматического анамнеза отмечено, что все женщины имели нормальное физическое и нервно-психическое развитие. Количество перенесенных женщинами детских инфекций не отличалось между группами и составило около 80%. В группах с АФС было повышено количество частых простудных заболеваний (28,8% – в I и 28,6% – во II), тогда как в контрольной группе – 6,9%. Количество аллергических заболеваний (полинозы, непереносимость лекарственных средств, пищевых продуктов и т.п.) в группах с АФС составляло 43,2% в I и 39% – во II, у здоровых женщин – 4,6 % (табл. 1).

При изучении гинекологического анамнеза (табл. 2) было обнаружено, что в группах с АФС достоверно чаще встречались воспалительные заболевания женских половых органов (38,5% – в I и 39% – во II), тогда как в контрольной группе – 11,5%, что соответствует данным литературы [1]. Выявлены эндокринные нарушения при АФС. Так, достоверно чаще при АФС наблюдали

Т а б л и ц а 1. Особенности соматического анамнеза пациенток в исследуемых группах

Заболевания в анамнезе	Группы					
	I (n=41)		II (n=39)		III (n=43)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Детские инфекции	33	79,2	32	83,2	29	66,7
Частые ОРВИ, ОРЗ, ангины	12	28,8*	11	28,6*	3	6,9
Аллергические заболевания	18	43,2*	15	39*	2	4,6
Оперативные вмешательства	2	4,8	1	2,6	3	-
Язвенная болезнь, гастрит	1	2,4	1	2,6	-	-
Хронический пиелонефрит	2	4,8	3	7,8	1	2,3
Вегето-сосудистая дистония	22	52,8*	20	52*	5	11,5
Пролапс митрального клапана	6	14,4	7	18,2	3	11,5
Варикоз вен нижних конечностей	4	9,6*	6	15,6*	-	-

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

кистозные изменения в яичниках (55,2 и 46,8% в I и II группах соответственно), в то время как подобные изменения наблюдали в контроле только в 6,9% случаях. При этом ультразвуковая картина была симметрична в обоих яичниках, кисты были не более 3 см в диаметре, тонкостенные, картина менялась в течение нескольких овариально-менструальных циклов. Периодические нарушения овариально-менструального цикла наблюдались у 60% пациенток группы I, у 59,8% – II и только у 18,4 % – III. Бесплодие (отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни) и неудачные попытки ЭКО наблюдали только в группах с АФС.

При изучении акушерского анамнеза (табл. 3) в исследованных группах показано, что в I и II группах все женщины были

повторнобеременные, при этом все имели потери беременности в анамнезе. В то же время в группе III повторнобеременных было только 57,5 %. Это объясняется тем, что для постановки диагноза АФС необходимо наличие такого фактора, как привычное невынашивание. Количество самопроизвольных аборт в I и II группах по сравнению с III было достоверно повышено.

Т а б л и ц а 2. Особенности гинекологического анамнеза пациенток

Показатель	Группы					
	I (n=41)		II (n=39)		III (n=43)	
	К ол- во	%	К ол-во	%	К ол-во	%
Воспалительные заболевания женских половых органов	1 6	3 8,4*	1 5	3 9*	5	1 1,5
НОМЦ	2 5	6 0*	2 3	5 9,8*	8	1 8,4
Бесплодие	9	2 1,6	8	2 0,8	-	-
Неудачные попытки ЭКО	5	1 2	6	1 5,6	-	-
Кистозные изменения яичников	2 3	5 5,2*	1 8	4 6,8*	3	6 ,9
Эндометриоз	-	-	1	2 ,6	-	-
Эрозия шейки матки	1 0	2 4	1 2	3 1,2	9	2 0,7
Лейомиома матки	1	2 ,4	-	-	-	-
Внематочная беременность	-	-	1	2 ,6	1	2 ,3
Операции на женских половых органах	4	9 ,6	5	1 3	1	2 ,3

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

При первичном обследовании было обнаружено, что в группах с АФС (I и II) женщины были более старшего возраста, повторнобеременные; чаще наблюдались перинатальные потери, инфекционные, аллергические заболевания, НОМЦ, бесплодие, кистозные изменения в яичниках. Группы I и II сопоставимы между собой, характерные для АФС изменения отмечены в них с одинаковой частотой и достоверно отличались от данных в III (контрольной) группе.

Учитывая основную роль в патогенезе АФС аутоиммунного компонента, в первую очередь мы обращали внимание на динамику уровня аФЛ.

Наиболее значимые изменения выявлены при изучении антикардиолипидных антител (аКЛ) и аФЛ у женщин с АФС до и после прегравидарной подготовки (табл. 4). Показано, что концентрация аКЛ Ig G, аКЛ Ig M, аФЛ Ig G, аФЛ Ig M в группах с АФС составляла 15–20 Ед/мл, в то время как в группе здоровых

Т а б л и ц а 3. Особенности акушерского анамнеза пациенток

Показатель	Группы					
	I (n=41)		II (n=39)		III (n=43)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Первобеременные	-	-	-	-	18	41,4
Повторнобеременные	41	100*	39	100*	25	57,5
Самопроизвольные аборты	41	100*	39	100*	2	4,6
Искусственные аборты	5	12	3	7,8	7	16,1
Нерожавшие	39	93,6	38	98,8	38	87,4
Рожавшие	2	4,8	1	2,6	5	11,5
Патологическое течение первой беременности	1	2,4	1	2,6	1	-

Патологические роды	1	2,4	-	-	-	-
---------------------	---	-----	---	---	---	---

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

женщин определялись следовые концентрации антител (0,8–1,2 Ед/мл). После проведенного лечения концентрация антител (АТ) достоверно снижалась, но не достигала уровня, характерного для здоровых женщин. При этом уровни IgM аКЛ, и IgM аФЛ, снижались почти в 2 - 3 раза, тогда как уровни соответствующих Ig G – только в 1,5 раза.

Т а б л и ц а 4. Изменения динамики лабораторного контроля маркеров АФС ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	I до лечения (n=41)	I после лечения (n=41)	II (n=39)	III (n=43)
аКЛ Ig G, Ед/мл	15,0±2,0*	10,5 ±1,46*,**	17,4± 2,2*	1,2±0,20
аКЛ Ig M, Ед/мл	17,2±2,3*	6,1 ±0,18*,**	16,6±1,3*	0,9±0,1
аФЛ Ig G, Ед/мл	16,5±1,3*	11,4 ±1,83*,**	17,5±1,31*	1,1±0,11
аФЛ Ig M, Ед/мл	19,2±1,8*	7,5 ±1,16*,**	13,9±1,28*	0,8±0,1

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$), ** – достоверность различий с группой I (до лечения) ($p < 0,05$).

Нарушения в свёртывающей системе крови при АФС являются следующим после аутоиммунного компонента звеном, определяющим развитие патологического процесса. При оценке показателей коагулограммы (табл. 5) выявлено, что у женщин в группах с АФС достоверно снижено количество тромбоцитов, увеличено время рекальцификации и активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) при некотором увеличении протромбинового индекса (ПТИ) и содержания фибриногена.

Т а б л и ц а 5. Показатели коагулограммы в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	I до лечения (n=41)	I после лечения (n=41)	II (n=39)	III (n=43)
ПТИ, %	104±9,6	101±5,6	110±5,8	97,6±6,9
Время свёртывания по Ли-Уайту, мин	11,9 ±2,08	10,4 ±1,2	12,23 ±1,6	10,9±1,6
Тромбоциты, х 10 ⁶ /мл	169 ±17,6*	240 ±11,0*,**	168 ±15,1*	292±16,8
Время рекальцификации, сек	119 ±5,8*	101 ±4,8*,**	121 ±6,3*	78±3,2
АЧТВ, сек	41,0 ±1,3*	36,2 ±1,7	40,6 ±1,8*	35,3±2,2
Фибриноген, г/л	4,3±1,5	3,9±1,3	4,3±1,3	3,7±1,3

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий с группой I (до лечения) ($p < 0,05$).

После курса прегравидарной подготовки количество тромбоцитов и время рекальцификации достоверно нормализовались, однако отличались от показателей в контрольной группе. В то же время АЧТВ после курса лечения нормализовалось и практически не отличалось от показателя здоровых женщин.

Учитывая данные, полученные в эксперименте на лабораторных животных [13], особое внимание уделяли состоянию эндометрия у женщин в обследованных группах по результатам ультразвукового исследования матки, эндометрия, которое дополняли доплерографией.

Отмечено, что размеры матки (табл. 6) у женщин с АФС были уменьшены по сравнению с контрольной группой, после прегравидарной подготовки они несколько увеличивались, однако достоверно отличались от контроля. Толщина эндометрия в предимплантационный период (10–14 сутки овариально-менструального цикла) у женщин с АФС также была снижена. После лечения этот, принципиально значимый параметр для эффективной имплантации плодного яйца, увеличился, достоверно не отличаясь от физиологического контроля.

Т а б л и ц а 6. Длина тела матки и толщина эндометрия в предимплантационный период у наблюдаемых женщин (M±m)

Показатель	Группы			
	I до лечения (n=41)	I после лечения (n=41)	II (n=39)	III (n=43)
Длина тела матки	39 ±2,05*	45 ±1,24*,**	39±1,32*	48±1,68
Толщина эндометрия	7,1 ±0,62*	9,9 ±0,75	7,4±0,38 *	10,2±0,72

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий с I группой (до лечения) ($p < 0,05$).

При проведении доплерографического исследования (табл. 7) обнаружено, что в маточных артериях пациенток с АФС незначительно повышен пульсовой индекс и систолодиастолическое соотношение, которые уменьшались, приближаясь к норме после проведения прегравидарной подготовки. В то же время индекс резистентности был достоверно выше в группе с АФС, при этом после лечения он достоверно снижался, однако не достигал уровня здоровых женщин.

При исследовании доплерометрических показателей в аркуатных артериях пульсовой индекс и систолодиастолическое соотношение в группе с АФС были несколько повышены, имели тенденцию к нормализации после лечения, однако полученные данные не позволяют судить о достоверности этих изменений. Индекс резистентности в аркуатных артериях достоверно повышался при АФС и после лечения возвращался к нормальным показателям.

Курс прегравидарной подготовки проводился женщинам, планирующим беременность и страдающим АФС с отягощенным акушерским анамнезом.

Т а б л и ц а 7. Допплерографические изменения кровотока в сосудах матки в предимплантационный период (M±m)

	Группы
--	--------

Показатель	I до лечения (n=41)	I после лечения (n=41)	II (n=39)	III (n=43)
Маточные артерии				
Пульсовой индекс	2,5±0,59	2,4±0,15	2,5±0,47	2,3±0,9
Индекс резистентности	0,9±0,03*	0,8 ±0,04*,**	0,9 ±0,08*	0,6±0,01
Систолюдиастолическое соотношение	8,1±0,67	7,6±0,60	8,2±0,44	7,3±0,63
Аркуатные артерии				
Пульсовой индекс	1,8±0,23	1,5±0,18	1,7±0,21	1,5±0,11
Индекс резистентность	0,8±0,02*	0,6 ±0,02**	0,8 ±0,03*	0,6±0,05
Систолюдиастолическое соотношение	4,2±0,33	3,4±0,30	4,2±0,12	3,3±0,27

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий с I группой (до лечения) ($p < 0,05$).

Результатом данной части клинического исследования было количество забеременевших женщин во всех трёх группах в течение года наблюдения. Так, в основной клинической группе забеременело 85,4 % женщин с АФС, получивших прегравидарную подготовку, что статистически не отличалось от контрольных значений. При этом большинство женщин (28 из 35) забеременели в течение первых 6-ти месяцев после проведения прегравидарной подготовки. Из группы II (женщины, не получавшие профилактики акушерских осложнений АФС) забеременели 64,1% пациенток, что достоверно меньше, чем в основной и тем более в контрольной группе.

При анализе течения беременностей у пациенток во всех трёх группах наблюдения (табл. 8) отмечено, что общее количество не осложнённых беременностей во II группе пациенток с АФС составляло только 28%, в то время, как в I группе женщин, получавших прегравидарную подготовку, – 55,1%, однако этот показатель не достигал такового в группе здоровых женщин, в которой не осложнёнными оказались 83,2% беременностей.

Основными патологическими состояниями, которые ухудшали течение беременности, были угрожающий аборт и плацентарная дисфункция. При этом количество угрожающих абортов в I группе

практически не отличалось от контрольных значений, во группе II частота этой патологии была достоверно выше, и одна беременность (4%) закончилась самопроизвольным абортom, несмотря на проведенную в полном объеме сохраняющую терапию. Частота плацентарных дисфункций в группе II была достоверно выше по сравнению с контролем. В группе I, ПД встречалась достоверно реже, однако данный показатель не достигал значений контрольной группы.

Т а б л и ц а 8. Осложнения беременности у женщин в клинических группах

Вид осложнения	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 25)		III (n=39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без осложнений	19	55,1*,**	7	28*	32	83,2
Токсикоз I половины беременности	2	5,8	3	12	3	7,8
Гестоз	3	8,7	5	20*	2	5,2
Угрожающий аборт	3	8,7	8	32*	2	5,2
Угроза преждевременных родов	1	2,9	2	8	-	-
Самопроизвольный аборт	-	-	1	4	-	-
Варикоз	4	11,6*	3	12*	1	2,6
Кольпит	5	14,5	4	16	2	5,2
Плацентарная дисфункция	4	11,6*,**	10	40*	1	2,6
СЗРП	1	2,9	4	16	-	-
Анемия	4	11,6	3	12	6	15,6
Пиелонефрит	1	2,9	2	8	-	-
ОРВИ, ОРЗ	6	17,4	4	16	2	5,2
Количество госпитализаций	7		15		6	

Количество койко-дней	92	173	62
-----------------------	----	-----	----

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий с группой II (без КК) ($p < 0,05$)

Количество гестозов беременных в группе II было достоверно больше, чем в контроле. Полученный результат вполне закономерен, поскольку в основе патогенеза гестозов лежит недостаточность инвазии трофобласта в спиральные артерии, а проявление подобного осложнения тесно связано с первичной плацентарной недостаточностью, патологией эндометрия.

Данные патоморфологические явления характерны для акушерского АФС [6]. Количество гестозов у женщин основной клинической группы достоверно не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе. Среди осложнений беременности гестозы являются одной из главных причин материнской и детской перинатальной летальности [1]. Достоверное снижение частоты возникновения гестозов у наблюдаемых женщин подтверждало эффективность разработанной прегравидарной подготовки с использованием КК.

Синдром задержки развития плода – осложнение, к которому может привести ПД [13], встречался у беременных группы II чаще (16% по сравнению с 2,9% в I и 0 в контрольной группе). Однако количество этих осложнений (4 случая) не позволяет делать статистически достоверных выводов. Количество венозных осложнений и прогрессирование ранее существовавших варикозов в обеих группах пациенток с АФС достоверно отличалось от контроля и не различалось между группами. Количество госпитализаций и койко-дней, проведённых пациентками в стационаре, было максимальным в группе II, что косвенно отражает степень тяжести акушерской патологии.

В то же время такие осложнения беременности, как токсикоз I половины беременности, анемия, инфекционные осложнения, в частности ОРЗ, ОРВИ, пиелонефриты, кольпиты встречались у наблюдаемых беременных практически с одинаковой частотой, что подтверждает однородность групп и мало зависит от наличия у женщин АФС.

Целесообразность эхографического скрининга беременных в клинической медицине продиктована профилактическими подходами в предупреждении неблагоприятного течения гестационного периода.

Современные программы ультразвукового исследования, в том числе доплерометрического, позволяют адекватно оценить состояние фетоплацентарного комплекса, маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение. Ультразвуковая диагностика использована нами для оценки эффективности проводимой прегравидарной подготовки.

При ультразвуковом обследовании беременных в I, II и III триместрах беременности в динамике (табл. 9) получены следующие данные: количество женщин, у которых беременность протекала без осложнений, в I (основной) группе было почти в 2,5 раза больше, чем во II. Ультразвуковые данные III контрольной группы (32 наблюдения), подтверждающие не осложнённое течение беременности, коррелировали с результатами клинического обследования (31 наблюдение).

Т а б л и ц а 9. Ультразвуковая характеристика фетоплацентарного комплекса в исследуемых группах

Ультразвуковые характеристики	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 25)		III (n=39)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Без патологии	19	55,1*,**	7	28*	31	80,6
Сегментарные сокращения стенок матки	3	8,7	8	32*	2	5,2
Гипоплазия плаценты	1	2,9	-	-	-	-
Гиперплазия плаценты	3	8,7	8	32*	1	5,2
Маловодие	3	8,7	2	8	1	2,6
Кисты плаценты	1	2,9	-	-	1	2,6
Кальцификаты	-	-	2	8	-	-
Преждевременное старение плаценты	3	8,7	4	16	1	2,6
Симметричная гипотрофия плода	1	2,9	4	16	-	-
Крупный плод	1	2,9	1	4	3	7,8

Взвесь в околоплодных водах	3	8,7	2	8	1	2,6
-----------------------------------	---	-----	---	---	---	-----

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий со группой II (без КК) ($p < 0,05$).

При анализе отдельных ультразвуковых маркеров во II группе пациенток выявлено достоверно большие гиперплазии плаценты и сегментарных сокращений стенки матки, которые характерны для угрозы прерывания беременности либо ПД. Достоверных различий в частоте таких нарушений, как гипоплазия плаценты, маловодие, многоводие, кисты плаценты, кальцификаты, преждевременное старение плаценты, крупный плод, взвесь в околоплодных водах, у беременных различных групп наблюдения не установлено.

Допплерографические показатели при исследовании артерий пуповины и маточных артерий в клинических группах отличались (табл. 10). Для здоровых женщин (III группа) характерными были высокие показатели диастолического кровотока, что свидетельствовало о низком сопротивлении периферических сосудов (рис. 1).

Т а б л и ц а 10. Допплерометрические показатели кровообращения в системе мать-плацента-плод у пациенток клинических групп ($M \pm m$)

Показатель	Группы		
	I (n= 35)	II (n= 25)	III (n=39)
Допплерометрия артерий пуповины			
Систолюдиастол ическое соотношение	2,13±0,11	2,05±0,19	2,19±0,98
Индекс резистентности	0,65±0,02 8	0,74±0,03 2*	0,63±0,019
Пульсовой индекс	0,75±0,01 7	0,75±0,04 3	0,72±0,049
Допплерометрия правой маточной артерии			
Систолюдиастол ическое соотношение	1,79±0,09 3	1,85±0,18 7	1,68±0,207

Индекс резистентности	0,46±0,02 5	0,58±0,05 4*	0,44±0,123
Допплерометрия левой маточной артерии			
Систола/диастолическое соотношение	2,79±0,29	2,06±0,68	2,00±0,21
Индекс резистентности	0,48±0,03	0,62±0,05 7*	0,51±0,011

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий со группой II (без лечения) ($p < 0,05$).

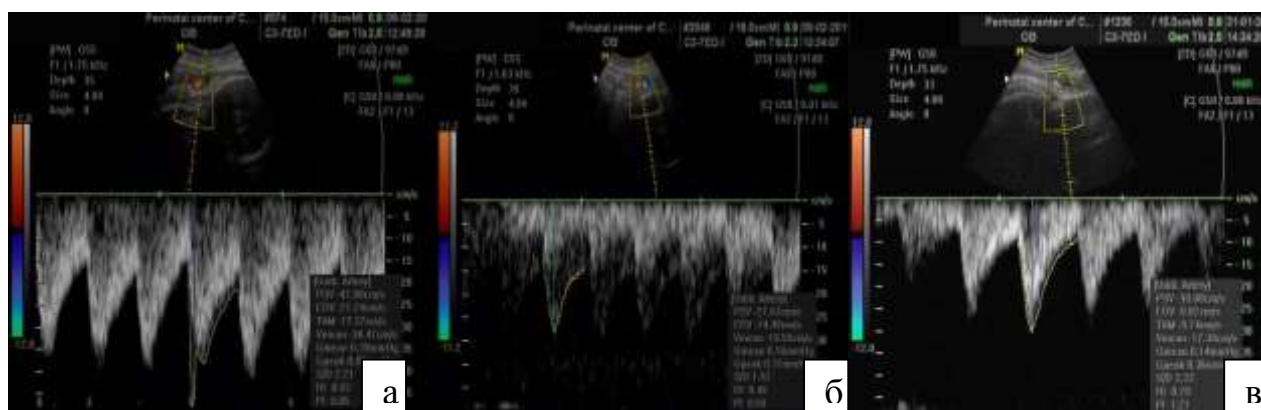


Рис. 1. Допплерограмма артерии пуповины плода: а – I группы, б – II, в – III.

В то же время у пациенток группы II (АФС без проведения прегравидарной подготовки) отмечалось снижение конечных диастолических скоростей кровотока, возрастал ИР, что свидетельствовало о росте периферического сопротивления при спастическом состоянии капиллярного бассейна и/или вследствие формирования микротромбозов (рис. 1, б). Развивающееся при этом предсистолическое силовое депонирование определенного гидродинамического объёма крови может явиться фактором, инициирующим сокращения миометрия. Клиническим проявлением такой ситуации является угроза прерывания беременности.

Анализ показателей доплерометрии, проведенной пациенткам основной группы (АФС с прегравидарной подготовкой) позволяет говорить об эффективном плодово-плацентарном и маточно-плацентарном кровообращении, подтверждаемым некоторым снижением ИР и повышением диастолической скорости кровотока, что, в свою очередь, свидетельствовало о снижении общего

периферического сопротивления (рис. 1, в).

Наиболее показательными были изменения индексов резистентности. Так, при исследовании кровотока в артерии пуповины разница в систолодиастолическом соотношении, пульсовых индексах между группами практически не определялась, в то время как индекс резистентности был достоверно повышен во II группе, а в I – не отличался от контроля. Подобные изменения обнаружены при исследовании кровотока в маточных артериях. Их можно объяснить нарушением имплантации и инвазии трофобласта в спиральные артерии, что клинически является первичной плацентарной недостаточностью.

При анализе течения родов у пациенток обследованных групп (табл. 11) достоверных отличий не обнаружено: соотношение патологических и физиологических родов во всех трёх группах было практически идентично. В клинических группах с АФС чаще развивался дистресс плода, что объясняется сниженным компенсаторным резервом плацентарного кровообращения. В то же время такие осложнения, как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности, кесарево сечение отмечались у рожениц всех групп с одинаковой частотой.

Т а б л и ц а 11. Течение родов у пациенток клинических групп

Течение родов	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 24)		III (n=39)	
	а бс.	%	аб с.	%	аб с.	%
Без патологии	2 5	72, 5	16	67, 2	30	78
Преждевременные роды	2	5,8	1	4,2	-	-
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3	8,7	4	16, 8	3	7,8

Аномалии родовой деятельности	3	8,7	2	8,4	1	2,6
Патологическ ий III период	2	5,8	3	12, 6	-	-
Дистресс плода	4	11, 6*	5	21*	1	2,6
Кесарево сечение	5	14, 5	4	16, 4	3	7,3
Преждевреме нная отслойка нормально расположенной плаценты	-	-	1	4,2	-	-

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий со II-й группой (без лечения)
($p < 0,05$).

Сохранение репродуктивного здоровья женщины во многом зависит от того, насколько физиологически протекал послеродовой период. Пуэрперильные заболевания, кровотечения после родов приводят к анемизации, снижению иммунологической защиты организма, развитию органических деформаций органов малого таза с нарушением функции мочеполовой и репродуктивной систем женщины. Поэтому течению послеродового периода в данном исследовании было уделено особое внимание. Так, физиологически протекал послеродовой период у 78,3% родильниц I (основной) группы, в 50,4% наблюдений II группы и 97,4% – в III (табл. 12).

Увеличение количества послеродовых осложнений было отмечено в группах родильниц, страдавших АФС.

Т а б л и ц а 12. Течение послеродового периода у женщин в исследуемых группах

Показатель	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 24)		III (n=39)	
	а	%	аб	%	аб	%
	бс.		с.		с.	

Физиологический послеродовый период	2 7	78, 3	12	50, 4*	38	97,4
Субинволюция матки	2	5,8	6	25, 2*	1	2,6
Лохиометра	1	2,9	4	16, 8	-	-
Эндометрит	-	-	3	12, 6	-	-
Гипотоническое кровотечение	1	2,9	1	4,2	-	-
Выскабливание полости матки	-	-	3	12, 6	-	-

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий с группой II (без КК) ($p < 0,05$).

Осложнений было достоверно больше у пациенток с АФС, которым не назначали прегравидарной подготовки. Течение послеродового периода осложнялось, в основном, субинволюцией матки (5,8 % в I группе, 25,2% – во II и 2,6% – в III), наблюдали единичные случаи лохиометры, эндометрита, гипотонических кровотечений. Выскабливание полости послеродовой матки с эвакуацией содержимого потребовалось 3-м родильницам, кровопотеря не превышала 400 мл, кровотечения были остановлены консервативными методами.

Данные гистологического исследования послеродовых последов и, особенно плацент указывали на компенсаторно-восстановительные процессы, происходившие во время гестации и родов. Соотношение морфологических эквивалентов этих процессов отражает эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Определение гистологических признаков плаценты в качестве патогномоничных для конкретной патологии позволяет понять механизм развития акушерских осложнений, в данном случае при АФС. В результате анализа гистологических данных выявлено: без патологических изменений были последы 78,3% родильниц в I (основной) группе, что было сопоставимо с данными женщин III (контрольной) группы, где эта цифра составляла 85,8%. Во

II клинической группе данный показатель был достоверно ниже и составил только 50,4% (табл. 13).

Таблица 13. Гистологическая характеристика плацент

Гистологическая характеристика плацент	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 24)		III (n=39)	
	а бс.	%	аб с.	%	аб с.	%
Без патологических изменений	2 7	78, 3**	12	50, 4*	33	85,8
Компенсаторные изменения	5	14, 5	7	29, 4*	2	5,2
Дисциркуляторные дистрофические изменения	1	2,9	2	8,4	-	-
Микротромбозы	3	8,7	6	25, 2*	1	2,6
Значительные фиброзные изменения, кальцинаты	2	5,8	3	12, 6	-	-
Белые инфаркты плаценты	-	-	1	4,2	-	-

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий со группой II (без КК) ($p < 0,05$).

Наиболее частыми были компенсаторные изменения (14,5 % – в группе I, 29,4% – во II и 5,25% – в III), которые проявлялись в истончении синцитиокапиллярных мембран, уменьшении количества островков цитотрофобласта, расширении сосудов, уменьшении количества эмбриональной мезинхимы (рис. 2, а), повышенной вакуоляризации пуповины (рис. 2, б). Дисциркуляторные, дистрофические изменения встречались гораздо реже (2,9 % – в I группе, 8,4% – во II и отсутствовали в III).

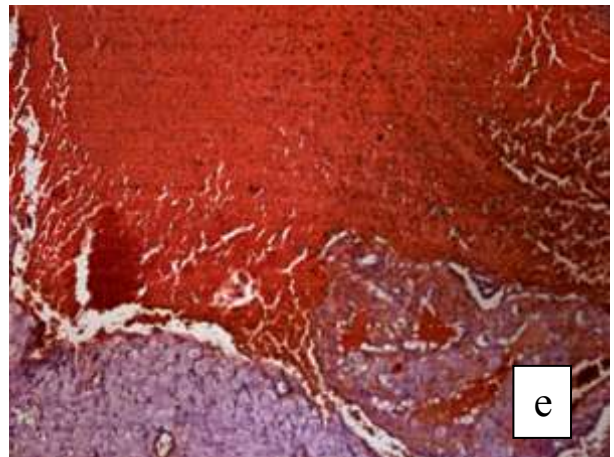
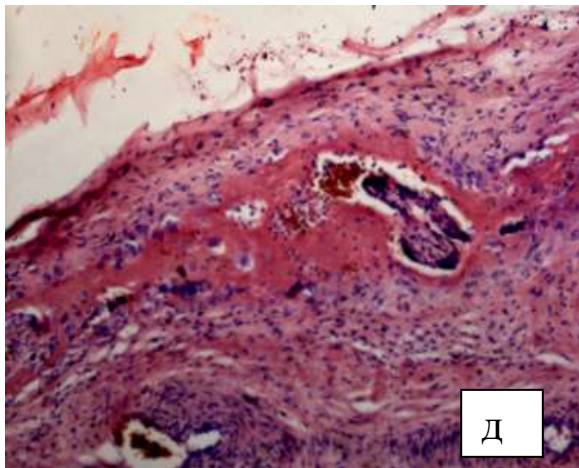
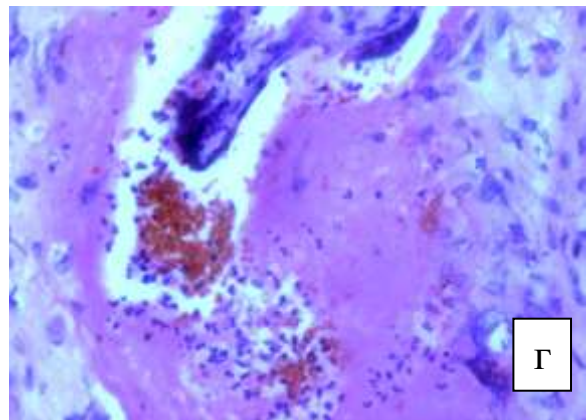
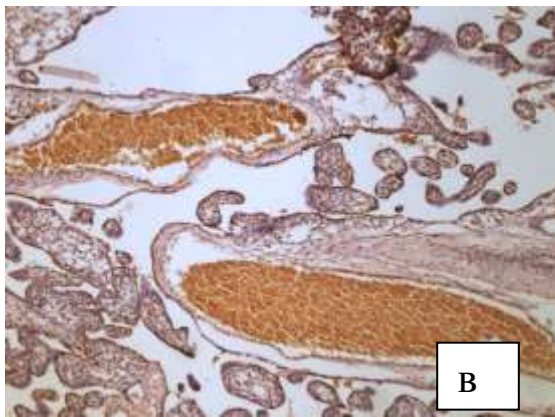
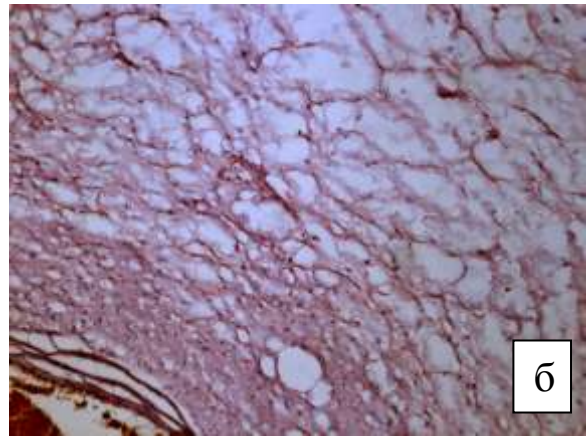
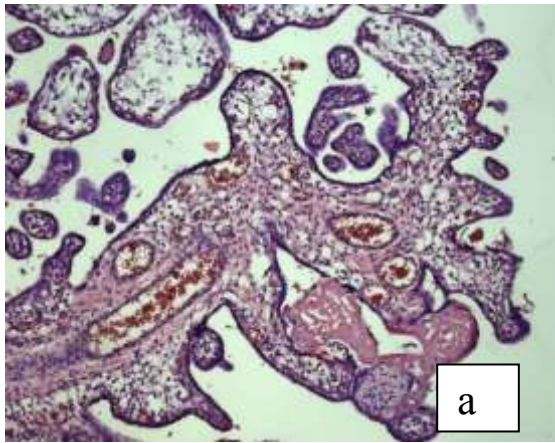


Рис. 2.5. Патоморфологические изменения в плацентах у пациенток с АФС: а – компенсаторные изменения ворсин; б – вакуолизация пуповины; в – микротромбозы сосудов плаценты; г – отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве; д – некроз ворсин; е – тромбоз и участок отслойки плаценты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Микротромбозы плацентарных сосудов (рис. 2, в), которые характерны для изучаемого заболевания, чаще встречались в группах с АФС (8,7 % – в I группе, 25,2% – во II и 2,6% – в III). Фиброзные изменения, отложения фибриноида (рис. 2, г), кальцификаты, белые инфаркты плаценты с некрозом ворсин (рис. 2, д) наблюдались в единичных случаях в I и II группах. В одном случае были обнаружены признаки отслойки плаценты с формированием крупных тромбов (рис. 2, е).

При комплексном изучении состояния новорожденных (табл. 14) в первой (основной) группе 78,3% детей родилось в удовлетворительном состоянии без признаков патологии, что было сопоставимо с показателями в контрольной группе (без достоверных отличий). Так, здоровых новорожденных в группе женщин, не страдавших АФС, было 80,6%. В группе II этот показатель достоверно снизился и составил только 50,4%. Такие изменения объясняли возрастанием общего количества перинатальных осложнений у новорожденных группы II, у которых отмечались асфиксии, недоношенность, СЗРП, синдром ликворо-динамических нарушений, ишемически-гипоксические поражения ЦНС. Достоверных отличий в частоте возникновения каждого конкретного осложнения выявлено не было.

Изучение катамнеза детей, рождённых от матерей с АФС в течение года после родов (табл. 15) показало, что дети из II-й группы оказались более подверженными различным заболеваниям. При этом достоверно чаще они болели простудными заболеваниями (5,8 % в I группе, 21% во II и 5,2% – в III), экссудативным диатезом (5,8 % – в I группе, 21% – во II и 2,6% – в III). Задержки нервно-психического развития, дисбактериозы, другие патологические состояния встречались в единичных случаях.

Таким образом, при изучении течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с АФС с прегравидарной профилактикой и без неё, в сравнении со здоровыми женщинами показано, что течение беременности при АФС чаще осложнялось невынашиванием, гестозом и плацентарной дисфункцией, что требовало стационарного лечения, проявлялось в родах дистрессом плода и в дальнейшем увеличением частоты заболеваемости ребёнка.

Было доказано, что проведение прегравидарной подготовки женщин, страдающих АФС, позволило корригировать реологические нарушения при АФС, являющиеся следствием снижения уровня аФЛ

и аКЛ. При этом после курса прегравидарной подготовки снижался

Т а б л и ц а 14. Состояние новорожденных

Состояние новорожденных	Группы					
	I (n= 35)		II (n= 24)		III (n=39)	
	а бс.	%	аб с.	%	аб с.	%
Без патологии	2 7	78, 3	12	50, 4*	31	80,6
Оценка по шкале Апгар более 7 баллов	2 8	81, 2	15	63*	36	93,6
Оценка по шкале Апгар 6-7баллов	5	14, 5	6	25, 2	3	7,8
Оценка по шкале менее 6 баллов	2	5,8	3	12, 6	-	-
СЗРП	1	2,9	4	16, 8		
Недоношенность	1	2,9	1	4,2	-	-
Синдром ликвородинамических нарушений	1	2,9	2	8,4	-	-
Ишемическо-гипоксическое поражение ЦНС	2	5,8	3	12, 6	1	2,6

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p<0,05$),

** – достоверность различий со группой II (без КК) ($p<0,05$).

Т а б л и ц а 15. Развитие и заболеваемость детей в первый год жизни

Показатель	Группы		
	I (n= 35)	II (n= 24)	III (n=39)

	а бс.	%	аб с.	%	аб с.	%
Без патологии	3 1	89, 9	16	67, 2*	36	93,6
Задержка физического развития	1	2,9	2	8,4	-	-
Задержка нервно-психического развития	-	-	2	8,4	-	-
Частые ОРЗ	2	5,8	5	21*	2	5,2
Дисбактериоз	1	2,9	2	8,4	1	2,6
Экссудативный диатез	2	5,8	5	21*	1	2,6

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$),
** – достоверность различий со группой II (без КК) ($p < 0,05$).

индекс резистентности в маточных и аркуатных артериях, повышенный при АФС. Наблюдалась физиологическая гипертрофия эндометрия, что, по нашему мнению, стало следствием не только улучшения кровоснабжения, но и трофического действия биологически активных веществ, в первую очередь ростовых факторов, содержащихся в криоконсервированной сыворотке кордовой крови. Важным результатом стало увеличение количества беременностей в основной клинической группе после прегравидарной подготовки, что, несомненно, явилось результатом улучшения предимплантационной готовности эндометрия.

Прогностическими критериями степени тяжести АФС и адекватности терапии могут быть индексы резистентности в маточных артериях и артериях пуповины, ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности, которые морфологически чаще соответствуют компенсаторным изменениям в плаценте, иногда микротромбозам. Течение послеродового периода у женщин с АФС чаще осложнялось субинволюцией матки, реже – лохиометрой, эндометритом и иногда требовало оперативных вмешательств.

Проведение прегравидарной профилактики АФС позволило сократить количество осложнений гестационного процесса с самых

ранних сроков беременности. Лечебно-профилактический комплекс, включающий прегравидарную подготовку и стандартную терапию АФС во время беременности, принципиально улучшал исход беременности и родов для матери и ребенка.

ГЛАВА 8

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

С целью выяснения терапевтического действия криоконсервированной ткани плаценты были проведены экспериментальные и клинические исследования, результаты которых позволили сопоставить морфофункциональное состояние подсаженной плацентарной ткани и плаценты в матке беременной женщины в динамике.

Установлено, что из криоконсервированной крысиной плацентарной ткани, имплантированной под кожу беременной крысы, персистирующей является базальная пластинка, содержащая трофобласт и децидуальные клетки [1]. Вероятно, именно они предохраняют трофобласт базальной пластинки от быстрого аутолиза в плодовой части подсаженной плацентарной ткани. Кроме того, ворсинчатый хорион адаптирован к исключительно благоприятным условиям из-за близости к материнскому и плодovому кровотоку, которых нет в базальной пластинке [2]. Можно предположить, что фрагмент плаценты включается в цепь гормональной регуляции в системе мать–плацента–плод. После некоторого повышения содержания стероидных гормонов в организме (благодаря заместительной роли фрагмента плаценты) постепенно снижается их продукция и уровень в крови, что может оказывать стимулирующее влияние на систему гипоталамус–гипофиз–яичники по принципу обратной связи [3]. Следствием интенсификации гормонопродукции в системе гипоталамус–гипофиз–яичники является выраженный "омолаживающий" эффект, наблюдаемый в плаценте, находящейся в матке. Улучшается не только обмен между матерью и плодом, но и повышается гормонопродуцирующая активность такой плаценты, что можно определить по состоянию трофобласта как в ворсинчатом хорионе, так и в базальной пластинке [4].

Плацентарная ткань оказывает на реципиента не одномоментное, а пролонгированное воздействие. Базальная пластинка подсаженной плацентарной ткани более устойчива к процессу лизирования, чем ворсинчатый хорион [5]. Воздействие введенной ткани имеет гормональный характер, стимулирует

продукцию стероидных и белковых гормонов в плаценте реципиента, предположительно, через ось гипоталамус–гипофиз–яичники матери по принципу обратной связи, при этом в плаценте резко замедляются процессы некробиоза, о чем можно судить по малому объему фибриноида, обычно замещающего погибшие структуры плаценты. У экспериментальных животных плацентарный барьер сохраняет свое оптимальное состояние до конца периода вынашивания потомства [5].

Учитывая положительный эффект криоконсервированной ткани плаценты на структуру плацентарной ткани реципиента, мы считали целесообразным использовать этот метод в клинике для лечения хронической гипоксии плода.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА С ПРИМЕНЕНИЕМ КТП И ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ ПЛОДА

Лечение хронической гипоксии плода является важной задачей акушерства и требует индивидуального подхода к каждой беременной. Терапия должна проводиться с учетом этиопатогенетических факторов, срока беременности, степени тяжести гипоксии и общего состояния здоровья, а также степени выраженности компенсаторных факторов организма [6].

Результаты наших исследований показали, что наиболее эффективна терапия хронической гипоксии плода на ранних этапах ее развития, поэтому важны ее ранняя диагностика, своевременное лечение и профилактика [7].

С целью оценки клинической эффективности рекомендуемой терапии были обследованы ранее 220 беременных с хронической гипоксией плода (ХГП), которые сопоставимы по клинико-анамнестическим данным и разделены на 2 группы: 1 (основная) – 140 (63,6%) женщин с хронической гипоксией плода, которым назначался лечебный комплекс с применением криоконсервированной ткани плаценты; 2 (сравнения) – 80 (26,4%) пациенток, которым назначался лечебный комплекс без применения криоконсервированной ткани плаценты.

Использованный нами лечебный комплекс при ХГП включал:

- лечение основной патологии беременности (экстрагенитальной или акушерской, вызвавшей развитие ХГП);
- диету, богатую белком и витаминами;
- оксигенотерапию (вдыхание увлажненной кислородно-воздушной смеси в течение 30–60 мин 2 раза в день);
- физиотерапевтические процедуры (чередование диатермии околопочечной области до 10 сеансов и УФО);
- использование препаратов, влияющих на энергетический обмен, (глутаминовая кислота по 1,0 г 3 раза в день, метионин по 0,25–0,5 г 3 раза в день);
- Галаскорбин в виде Ферроплекса по 1 таблетке 3 раза в день;
- кокарбоксилаза по 50 мг внутримышечно ежедневно;
- вазоактивные препараты (Трентал, Партусистен, Изадрин, эуфилин) внутривенно на глюкозе либо физиологическом растворе и внутрь;
- Эрбисол по 1 мл внутримышечно 2 раза в день, Эссенциале по 2 мл внутривенно 1 раз в день;
- Компламин (теоникол) по 0,15 г внутрь во время еды 3 раза в день;
- Реополиглюкин (10 % раствор по 200 мл внутривенно капельно 2–3 раза в неделю);
- нативную плазму (150 мл внутривенно капельно при низком содержании белка в крови);
- аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день;
- Хофитол по 1 таблетке 3 раза в день [8].

Эрбисол представляет собой комплекс природных органических соединений эмбриональной ткани крупного рогатого скота и является регенераторным биостимулятором с иммуномодулирующим действием, обеспечивающим общестимулирующее действие на организм.

Хофитол – лекарственный препарат растительного происхождения, обладающий антиоксидантным, антитоксическим, гипоазотэмическим и диуретическим действием. Он увеличивает выработку коферментов и оказывает влияние на метаболизм липидов, холестерина и кетоновых тел, снижает содержание продуктов белкового и азотистого обмена в крови. Хофитол стимулирует биосинтез белков, холестерина и фосфолипидов. Содержащиеся в

Хофитоле аскорбиновая кислота, каротин, тиамин, рибофлавин, инулин способствуют нормализации обмена веществ в организме [8].

Плацента человека секретирует практически все гормоны человека, свыше 40 иммуномодуляторов, является природным депо витаминов, ферментов, гемопозитинов и других биологически активных соединений, в том числе и тех, которые повышают устойчивость ткани к гипоксии и стимулируют процессы репарации [9].

Предварительно проведенные экспериментальные исследования на животных по изучению механизма действия криоконсервированной плацентарной ткани (ККПТ) показали, что она имеет иммуномодулирующий и гормональный эффект, стимулирует продукцию стероидных и белковых гормонов в плаценте реципиента через систему гипоталамус–гипофиз–яичники матери, корректирует иммунный статус пациента и эффективно влияет на разные органы и системы организма. При этом данные морфологических исследований показали, что резко замедляются процессы некробиоза в плаценте беременных, что объясняется малым объемом фибриноида и замедлением процессов некробиоза [10].

Криоконсервирование фрагментов плаценты проводилось по специальной программе, разработанной в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, под руководством директора академика НАН Украины В.И. Грищенко. Результаты гистохимических исследований деконсервированной плацентарной ткани подтвердили эффективность предлагаемой программы криоконсервирования (структурную сохранность и биологическую активность) более чем в 88 % [11].

Перед использованием ККПТ размораживали и вводили беременной женщине в асептических условиях под местной инфильтрационной анестезией в подкожный карман в области верхненаружного квадранта ягодицы.

Анализ гормонального спектра показал, что содержание прогестерона во всех образцах превышало 100 нмоль/л; концентрация эстрадиола составила 7,3–12,5 нмоль/л, тестостерона в суспензии и надосадке – 3,31–10,33 нмоль/л, в перфузате – 0,31–0,72 нмоль/л, кортизола суспензии – 196,3–389,8 нмоль/л и надосадке – 110,8–197,2 нмоль/л.

По морфологическим и гистохимическим изменениям в деконсервированной ткани плаценты можно судить о ее

гормональной активности, а соблюдение условий стерильности позволяет применять ее в клинической практике.

Эффективность проведенной терапии оценивали по общему состоянию беременных и клинико-лабораторным результатам специальных методов исследования. Проводили ультразвуковую фетоплацентометрию, доплерометрию фетоплацентарного комплекса, назначали иммунологические и клинические анализы.

После лечения у беременных групп 1 и 2 выявлено значительное улучшение клинических показателей. Нормализовались общее состояние и соматический статус пациенток. Значительно уменьшилось число акушерских осложнений, которые могли быть причиной развития ХГП. У 96 (68%) беременных основной группы 1 через неделю незначительно улучшалась эхоструктура плаценты. Снизилось количество кистозных изменений в плацентарной ткани, ее структура была более однородной, менее разрыхленной и белесоватой за счет снижения количества петрификатов. Аналогичные изменения в плацентарной ткани у беременных группы сравнения 2 произошли через 2–3 недели в значительно меньшем количестве – 36 (46%).

Восстановление гистометрических параметров плацентарной ткани предлагаемым комплексом лечебных средств в сочетании с ККПТ (группа 1) более эффективно по сравнению с применением только медикаментозных препаратов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Показатели гистостереометрии плацент у беременных с ХГП после лечения ($x \pm Sx$), %

Показатели	Удельный объем структур в группах беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа
Хориальная пластинка	7,44±0,77	7,52±0,37	6,9±0,21
Базальная пластинка	5,48±0,62	5,46±0,24	5,51±0,32
Межворсинчатое пространство	38,84±3,07	37,5±3,1*	32,2±3,5*
Фибриноид материнский	1,50±0,13	1,7±0,51*	2,1±0,67*
Строма ворсин	23,0±1,80	23,4±2,0	24,2±1,7
Фибриноид плодный	0,66±0,09	0,73±0,2*	1,2±0,34*
Сосуды ворсин	8,21±0,44	8,8±0,5*	6,3±0,3*

Хориальный эпителий	8,44±0,44	8,22±0,31	6,75±0,33
Синцитиальные почки	1,2±0,18	1,41±0,12*	2,8±0,23*
Периферические трофобластические элементы	1,8±0,09	1,9±0,04	2,0±0,05
Склеенные ворсины (псевдоинфаркты)	2,4±0,24	7,68±0,4*	10,18±0,6*
Инфаркты, кальциноз	0,7±0,02	0,09±0,01*	2,15±0,06*
Воспалительные и иммунологические реакции	0,31±0,01	0,401±0,01	0,92±0,01

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Морфологическое исследование плаценты после родов выявило у беременных основной группы ряд существенных особенностей, которые можно обобщить, назвав их «эффетом омоложения».

Наблюдалась стимуляция образования мелких концевых ворсин, увеличения количества вновь образованных капилляров в больших концевых ворсинах. Образовалось много тонких синцитио-капиллярных мембран. Ядра синцитиальных узелков овальные, эухромные. Обращает внимание эухромность ядер капиллярного эндотелия, гистиоцитов в строме ворсинок, материнского цитотрофобласта, которые наряду с обильной васкуляризацией придают плаценте «сочный» вид. Коллагенизация стромы ворсин различной степени определяется в крупных ворсинках, в том числе в больших концевых, которые определялись до применения криоконсервированной ткани. Анализ морфологических изменений в спиральных артериях установил, что после введения ККПТ происходит полное их восстановление у беременных с экстрагенитальной патологией, что устраняет признаки развития маточной формы гипоксии и способствует быстрому восстановлению морфологических структур в плаценте.

Морфометрические параметры развития ворсинчатого дерева плаценты у беременных с ХГП восстанавливались после лечения до уровня параметров физиологической беременности (табл. 2), при этом длина терминальных и стволовых ворсин восстанавливалась значительно лучше.

Т а б л и ц а 2. Морфометрические параметры развития ворсинчатого дерева плаценты у беременных с ХГП после лечения

Параметры		Группы беременных		
		Контроль	1 группа	2 группа
Терминальные ворсины	Объем, см ³	350,5±20,9	346,2±15,1	282,4±17,8*
	Площадь поверхности, м ²	12,26±1,35	13,8±0,4*	12,7±1,1
	Длина, км	132,8±4,5	139,8±4,7	143,3±3,9*
Стволовые ворсины	Объем, см ³	105,1±13,36	108,4±9,1	113,6±7,3*
	Площадь поверхности, м ²	0,57±0,08	0,71±0,1*	0,587±0,1
	Длина, км	1,93±0,36	2,05±0,19	2,22±0,15*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05).

В клинической группе 2 все исследуемые параметры, характеризующие развитие сосудистого дерева плаценты, оказались достоверны по сравнению с контролем, что подтверждает преимущество предлагаемого лечебного комплекса с применением криоконсервированного биоматериала (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Морфометрические параметры развития кровоснабжения плацентарных ворсин у беременных с ХГП после лечения

Параметры	Группы беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа

Параметры		Группы беременных		
		Контроль	1 группа	2 группа
Терминальные ворсинки	Объем капилляров, см ³	59,6±4,21	58,6±1,2	252,9±2,9*
	Площадь поверхности капилляров, м ²	11,90±0,8	12,0±0,7	712,8±0,4*
	Длина капилляров, км	557,4±0,8	539,1±1,3	518,4±0,9*
	Диаметр капилляра, мкм	12,36±0,28	12,30±0,16	11,8±0,24*
Стволовые ворсинки	Объем капилляров, см ³	18,57±2,38	18,65±1,73	17,14±2,11*
	Площадь поверхности капилляров, м ²	2,460±0,27	2,49±0,22	2,24±0,14*
	Длина капилляров, км	66,8±8,3	66,2±3,4	62,8±5,2*
	Диаметр капилляра, мкм	23,39±0,12	24,31±0,23	21,7±0,31*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Анализ данных показал, что в группе 1 после проведенной терапии достоверно уменьшились объем и длина капилляров стволовых и терминальных ворсин по сравнению с контролем, т.е. на фоне достоверного снижения объема и длины капилляров

терминальных и стволых ворсин произошло перераспределение крови в плацентарных структурах, что свидетельствовало о повышении компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте беременных. В группе 2 не произошло достоверного уменьшения объема и длины капилляров терминальных и стволых ворсин по сравнению с нормой, что свидетельствовало о меньшей эффективности применяемой традиционной терапии. После лечения ХГП с применением ККПТ плодовые капилляры имели больший объем и расширенный просвет в плацентах, чем при применении традиционных методов. Более широкий просвет капилляров способствует высокому уровню перфузии через фетальные сосуды, что является благоприятным для плода.

Поверхность концевой отдела ворсинчатого дерева, который участвует в обмене веществ и газов между матерью и плодом, была достоверно больше в группе 1 по сравнению с контролем. Такая реакция хориона на внешнее патологическое воздействие объясняется компенсаторной гипертрофией плацентарной ткани. Уменьшение площади поверхности концевой отдела ворсинчатого дерева в группе 2 свидетельствует об инволютивных процессах в сосудистой системе, вызванных хронической кислородной недостаточностью, что доказывает преимущества применяемого лечебного комплекса с ККПТ по сравнению с традиционными методами терапии ХГП.

Микрососудистое русло изменяется за счет тромбоза, инфарктов и замещения фибриноидом структурных компонентов плацентарной ткани, обусловленных инволютивными процессами (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Морфометрические параметры межворсинчатого пространства и объема патологических изменений у беременных с ХГП после лечения

Параметры	Группы беременных		
	Контр оль	1 группа	2 группа
Объем межворсинчатого пространства, см ³	152,73 ±14,3	151,84 ±15,3	146,35± 10,9*
Объем патологических изменений (фибрин), см ³	4,36±0 ,01	4,31±0 ,11	6,36±0, 32*
Объем патологических изменений (инфарктов), см ³	2,87±0 ,13	2,88±0 ,33	3,05±0, 21*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

У пациентов группы 1 характер и объем изменений практически не отличался от нормы (табл. 4). Уменьшение объема ворсинчатого дерева был благоприятным фактором для фетального развития. Поскольку объем межворсинчатого пространства после лечения с применением ККПТ не отличался от нормы (параметры недостоверны), то в целом ширина интервиллезных промежутков увеличилась. Поэтому возможно улучшение материнского кровотока, поскольку объем "материнских сосудов" в плаценте увеличился.

В группе, пациенты которой получали только медикаментозную терапию по поводу ХГП, наблюдалось достоверное различие объема патологических изменений (фибриноида и инфарктов) по сравнению с нормой. Эти данные подтверждают недостаточную эффективность традиционных медикаментозных средств и преимущества ККПТ при лечении ХГП.

Результаты изучения морфометрических параметров плацентарной ткани после лечения ХГП доказывают, что применение

ККПТ вызывает структурные изменения в ней вследствие ремоделирования сосудистого русла. Повысилась удельная плотность поверхности терминальных и стволовых ворсин при снижении удельной плотности капилляров стволовых ворсин. Увеличился диаметр капилляров терминальных и стволовых ворсин по сравнению с нормой и группой сравнения, в которой применялись традиционные методы терапии. Все вышеописанные изменения в группе 1 свидетельствовали о более оптимальной коррекции нарушения гемодинамики в системе мать–плацента–плод при ХГП.

На основании результатов морфометрического анализа плацентарной ткани после проведенной терапии ХГП, которые доказали существенные преимущества лечебного комплекса с применением ККПТ над традиционными методами терапии, можно сделать следующие выводы.

Использование ККПТ приводит к перераспределению крови в плацентарных структурах, а значит и к повышению компенсаторно-приспособительной реакции плацентарной ткани, способствует усилению уровня перфузии через фетальные сосуды, что является благоприятным для плода. Увеличение площади поверхности концевой отдела ворсинчатого дерева после введения ККПТ способствует активизации обменных процессов (веществ и газов) между матерью и плодом, повышает реакцию хориона на внешнее патологическое воздействие путем развития компенсаторной гипертрофии плацентарной ткани. Введение ККПТ приводит к структурным изменениям в плацентарной ткани при ХГП вследствие ремоделирования сосудистого русла, что значительно повышает эффективность лечения этой патологии.

Проведенные нами иммуноморфологические исследования с использованием моноклональных антител (АТ) и антисывороток к различным классам иммуноглобулинов позволили выявить после терапии особенности клеточного состава лимфоидно-плазмоцитарных скоплений в плаценте у беременных в группах 1 и 2 (табл. 5).

В результате комплексного лечения беременных основной группы (с применением ККПТ) восстанавливались иммуноморфологические параметры по сравнению с группой 2, в которой применялись традиционные методы терапии ХГП. В лимфоидно-плазмоцитарных инфильтратах нормализовалось количество В-клеток (CD22⁺).

Т а б л и ц а 5. Результаты иммуноморфологического исследования плацент у беременных с ХГП после лечения

Показатели	Группы беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа
CD22 ⁺ (зрелые В-Лф)	25,0±2,0	26,0±1,3*	27,0±1,5*
Ig M	2,0±0,3	1,8±0,2	1,1±0,2
Ig G	2,0±0,21	1,9±0,26	1,3±0,3
CD3 ⁺ (зрелые Т-Лф)	40,0±5,0	40,0±3,0	39,0±2,6
CD4 ⁺ (хелперы)	5,0±1,1	5,9±1,3*	6,50±1,1*
CD8 ⁺ (супрессоры)	15,0±1,8	14,8±1,3*	13,1±1,5*
CD18 ⁺ (лейкоциты)	10,0±1,8	9,8±1,2	9,5±1,5

Примечание: *– различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$);
данные приведены в пересчете на 100 клеток.

Выравнивается соотношение числа CD4⁺Лф и CD8⁺Лф в основной группе (1:2,5 по сравнению с 1:3 в контроле) и группе сравнения (1:2).

Повышение удельного веса супрессорной субпопуляции в клеточном составе плаценты после применения предложенного лечебного комплекса подтверждает высокую эффективность ККПТ в повышении иммунологического барьера в системе мать–плацента и формировании адаптационно-компенсаторных реакций плацентарной ткани матери к гипоксическому воздействию.

Нами изучено состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у беременных групп 1 и 2 после лечения ХГП. Состояние клеточного звена иммунитета у беременных с ХГП после лечения оценивалось по содержанию субпопуляций лимфоцитов в

крови
(табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у беременных после лечения ХГП (M±m)

Субпопуляции лимфоцитов	Группы беременных		
	Кон	1	2
	троль	группа	группа
	n=6	n=	n=8
	0	140	0
CD3 ⁺ абс. × 10 ⁹ /л, %	1,52 ±0,08 66,2 ±3,4	1,5 4±0,06 67, 1±3,1	1,49 ±0,09* 64,8 ±2,2
CD4 ⁺ абс. × 10 ⁹ /л, %	0,89 ±0,07 38,6 ±3,1	0,8 6±0,06 37, 2±2,3	0,81 ±0,04* 35,1 ±1,7
CD8 ⁺ абс. × 10 ⁹ /л, %	0,69 ±0,06 29,3 ±2,7	0,6 8±0,06 28, 8±2,2	0,70 ±0,05 29,7 ±2,2
CD16 ⁺ абс. × 10 ⁹ /л, %	0,30 ±0,05 13,4 ±2,3	0,3 1±0,05 13, 8±2,1	0,28 ±0,05 12,5 ±2,0
CD22 ⁺ абс. × 10 ⁹ /л, %	0,63 ±0,07 30,2 ±3,1	0,6 5±0,03 31, 2±2,0	0,69 ±0,04* 33,1 ±2,6
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,29 ±0,1	1,2 6±0,2	1,15 ±0,1*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05).

Ранее было установлено восстановление после лечения ХГП субпопуляционного состава лимфоцитов до уровня физиологически протекающей беременности.

У беременных после лечения ХГП в периферической крови наблюдалась нормализация супрессорно-индуцирующих клеток $CD8^+$ до уровня контрольной группы, что свидетельствовало об активизации компенсаторных иммунных реакций, обеспечивающих эффективную защиту фетоплацентарного комплекса от иммунной агрессии со стороны матери. Причем нормализация клеток $CD8^+$ в группе 1, в которой лечение проводилось с применением ККПТ, была более выраженной и данные достоверно не отличались от контрольной группы. В группе 2 показатели супрессорно-индуцирующих клеток $CD8^+$ были статистически достоверными по сравнению с нормой, что свидетельствовало о преимуществах лечения предлагаемым нами методом.

В группе 1 число хелперно-индуцирующих клеток $CD4^+$ практически не отличалось от показателя здоровых беременных (в контроле – $0,89 \pm 0,07$; в группе 1 – $0,86 \pm 0,06$), что способствовало нормализации соотношения $CD4^+/CD8^+$ с $1,29 \pm 0,1$ у беременных контрольной группы до $1,26 \pm 0,2$ у беременных группы 1 (табл. 6).

У беременных группы 2 соотношение $CD4^+/CD8^+$ статистически достоверно отличалось от контрольной группы. Эти данные доказывают, что недостаточная терапия снижает иммуностимуляцию беременной и способствует дальнейшему нарушению инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, что в итоге не приводит к полной излеченности хронической гипоксии плода.

Выявлено достоверное увеличение зрелых В-лимфоцитов, определяемых маркерами CD22, у пациенток группы 2 по сравнению с контрольной группой пациенток с физиологически протекающей беременностью ($0,69 \pm 0,04$ против $0,63 \pm 0,07$). Эти данные свидетельствуют о том, что иммуносупрессия материнского организма не успевает полностью восстановиться после проведенного традиционного лечения ХГП. У беременных в группе 1 количество

В-лимфоцитов, выявляемых маркерами CD22, статистически не отличалось от нормы, что подтверждает преимущества комплексной терапии с применением ККПТ по сравнению с лечением, применявшимся в группе 2.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о коррекции иммунологической адаптации организма беременной и клеточного звена иммунитета после лечения ХГП, причем наиболее выраженный и стойкий клинический эффект наблюдается в группе 1, в которой комплексная терапия сочеталась с использованием ККПТ.

С целью оценки гуморального звена иммунитета нами проведено исследование IgA, M, G, аутоантител (АТ) к тканевому фактору (FIII) в периферической, пуповинной крови, амниотической жидкости беременных в группах 1 и 2 после лечения ХГП. В периферической крови женщин группы 1 нормализовалась концентрация суммарных аутоантител. Показатели аутоантител у беременных в группах 1 и 2 отличаются незначительно (табл. 7).

Концентрации IgG и IgA в периферической крови здоровых беременных и в группах 1 и 2 после лечения ХГП существенно не отличались. Однако отмечено достоверное повышение содержания IgM в периферической крови у беременных группы 1 по отношению к здоровым, что указывает на активное связывание поступающих в кровь антигенов (табл. 8).

Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору (FIII) в пуповинной крови пациенток группы 1 после лечения ХГП была статистически недостоверна по сравнению со здоровыми беременными, а содержание IgM повышено.

Т а б л и ц а 7. Концентрация суммарных аутоантител к FIII и иммуноглобулинов периферической крови беременных после лечения ХГП (M±m)

Антитела	Группы беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа
	(n=6)	(n=140)	(n=8)
АТ к FIII, нг/мл	35,1 ±7,8	38,1 ±4,3	49,9 ±6,2*

IgG, МГ/МЛ	22,8 ±2,2	22,6 ±2,0**	22,4 ±1,3**
IgA, МГ/МЛ	2,1± 0,6	2,10 ±0,3	2,2± 0,4
IgM, МГ/МЛ	2,30 ±0,5	3,2+ 0,4*	1,9± 0,2

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

Таблица 8. Концентрация суммарных аутоантител FIII и иммуноглобулинов пуповинной крови после лечения ХГП ($M \pm m$)

Антитела	Группы беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа
	(n=60)	(n=140)	(n=80)
АТ к тканевому фактору, нг/мл	20,1 ±3,8	22 ,2±1,8	25, 7±3,9*
IgG, нг/мл	6,8± 1,7	6, 6±1,3	6,4 ±1,5**
IgA, нг/мл	8,3± 1,4	8, 2±1,1	8,1 ±0,9
IgM, нг/мл	2,0± 0,2	3, 1±0,8*	2,2 ±0,3

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

Эти данные свидетельствуют о нормализации гуморального звена иммунитета в группе беременных, у которых терапия ХГП сочеталась с введением ККПТ. В этой же группе содержание IgA и IgG в пуповинной крови не отличалось от данного показателя у здоровых беременных, что подтверждает наличие нормального гомеостаза в фетоплацентарном комплексе и определяет физиологически обоснованную иммунологическую толерантность.

Концентрация аутоантител к FIII в пуповинной крови у пациенток группы 2 после лечения была статистически достоверна по сравнению с показателем у здоровых беременных, а содержание IgM практически не отличалось от такового у здоровых беременных. Эти данные, очевидно, свидетельствуют о недостаточно полном восстановлении гуморального звена иммунитета в группе беременных, у которых терапия ХГП проводилась только медикаментозными методами.

Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору в околоплодных водах у пациенток групп 1 и 2 после лечения ХГП не отличалась от показателя здоровых беременных, содержание IgA, IgM, IgG статистически также не отличалось от нормы (табл. 9).

Т а б л и ц а 9. Концентрация суммарных аутоантител к FIII и иммуноглобулинов в околоплодных водах после лечения ХГП ($M \pm m$)

Антитела	Группы беременных		
	Контроль (n=60)	1 группа (n=140)	2 группа (n=80)
АТ к FIII, нг/мл	23,9 $\pm 3,8$	24, 1 $\pm 3,6$	23, 7 $\pm 3,3$
IgG, нг/мл	11,8 $\pm 1,4$	11, 6 $\pm 1,2$	12, 1 $\pm 1,7$

IgA, нг/мл	4,3 ±0,1	4,2 ±0,9	4,5 ±0,8
IgM, нг/мл	1,0 ±0,2	1,1 ±0,2	1,2 ±0,3

Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о нормализации гуморального звена иммунитета в системе мать–плацента–плод, а также подтверждают сбалансированность иммунокомпетентных клеток и стабильность клеточной иммуносупрессии, что можно расценивать как благоприятный фактор для нормального развития беременности. Проведение терапии с введением ККПТ способствует снижению иммунологического конфликта в плаценте и восстановлению материнской иммунной системы, вследствие этого уменьшается риск повреждающего действия материнской иммунной системы на ФПК и его «хроническое» отторжение, вследствие чего развивается ХГП.

Т а б л и ц а 10. Показатели КТГ плодов у обследованных беременных (M±m)

Показатели КТГ		Группы беременных		
		Конт роль	1 группа	2 группа
БЧСС		144,2 ±1,2	144,1±2 ,3****	143,7± 3,0****
АМО		11,2± 0,43	10,9±0, 26****	9,8±0, 21*
Акцел ерации	Коли чество	14,9± 0,42	13,5±0, 33****	11,4±0 ,22**
	Амп литуда, уд. /мин	24,3± 0,9	23,2±1, 3****	21,7±1 ,1*
	Прод олжи- тельность, мин	11,6± 0,46	11,5±0, 32****	11,2±0 ,34****

Децелерации	Количество	0,12± 0,06	0,11±0, 03****	0,19±0, 02**
	Амплитуда, уд./мин	16,3± 1,2	17,1±1, 4****	19,7±1, 9*
	Продолжительность, мин	0,64± 0,07	0,99±0, 03****	1,7±0, 03****
% стабильного ритма		18,3± 1,2	18,8±1, 6****	26,1±1, 1**

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контролем $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p > 0,05$.

По данным кардиотокографии (КТГ) плодов (табл. 10.) в клинических группах 1 и 2 не было достоверного изменения базальной частоты сердечных сокращений (БЧСС). Дополнительно была оценена вариабельность, которая отражает реактивность автономной нервной системы плода.

Амплитуда мгновенных осцилляций (АМО) и КТГ практически не отличалась от нормы: АМО нормализовалась до $10,9 \pm 0,26$ уд./мин в клинической группе 1 и до $9,8 \pm 0,21$ уд./мин – в клинической группе 2 (табл. 10). Полученные данные подтверждают, что после традиционной терапии и предложенного лечебного комплекса восстанавливаются гемодинамические нарушения в системе мать–плацента–плод.

Акцелерации, являясь показателем хорошего функционального состояния плода, в группе здоровых беременных были на уровне $14,9 \pm 0,42$ (за 60 мин исследования), амплитуда – $24,3 \pm 0,9$ и продолжительность – $11,6 \pm 0,46$ мин. Количество акцелераций в группе 1 по сравнению с контролем, было статистически недостоверно ($13,5 \pm 0,33$). В группе 2 оно уменьшалось до $11,4 \pm 0,22$. Амплитуда акцелераций в группе 1 нормализовалась до $23,2 \pm 1,3$ уд./мин, в группе 2 – до $21,7 \pm 1,1$ уд./мин, их продолжительность в группе 1 составила $11,5 \pm 0,32$ мин, в группе 2 – до $11,2 \pm 0,34$ мин.

Количество децелераций в группе 1 после лечения ХГП практически не отличалось от контроля ($0,11 \pm 0,03$ за 60 мин исследования), их амплитуда и продолжительность соответствовали $17,0 \pm 1,4$ уд./мин и $0,99 \pm 0,03$ мин. В группе 2 после проведенной терапии традиционными методами количество децелераций, амплитуда и продолжительность были достоверно значимы по сравнению с контролем и составляли $0,19 \pm 0,023$, $19,7 \pm 1,9$ и $1,7 \pm 0,03$ уд./мин, соответственно. Продолжительность стабильного ритма (в % по отношению ко всей записи) в группе 1 была в среднем $18,8 \pm 1,6\%$, в группе 2 – $26,1 \pm 1,1\%$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после проведенного лечения восстанавливается маточно-плодово-плацентарный кровоток, что способствует нормализации параметров сердечно-сосудистой системы плода, однако, наиболее эффективно данный процесс протекает в группе 1. В этой группе наблюдений практически все параметры КТГ приближались к данным контрольной группы, при этом разница показателей была статистически недостоверной. В группе 2 кровоток в системе мать–плацента–плод восстанавливался не полностью, поэтому некоторые параметры КТГ восстанавливались лишь частично и существенно отличались от нормы (АМО, количество и амплитуда акцелераций, количество, амплитуда и продолжительность децелераций и процент стабильного ритма).

Приведенные результаты исследования подтверждают преимущества предложенного метода терапии с применением ККПТ по сравнению с традиционным. Состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока у беременных после лечения претерпевало определенные изменения (табл. 11).

В группе 2 сохранялось достоверное повышение индекса резистентности (ИР) и систолодиастолического отношения (СДО) в маточных артериях, вплоть до срока родов. Эти данные свидетельствуют о более медленном восстановлении маточного кровотока после перенесенной ХГП. По-видимому, при традиционном методе терапии восстановление структуры плацентарной ткани и морфометрического строения сосудистой системы происходит значительно медленнее, чем в группе 1.

Т а б л и ц а 11. Значения СДО и ИР в маточных артериях после лечения ХГП в зависимости от срока беременности (М ± m)

Ср ок беремен- ности, недели	Группы беременных					
	Контроль		1 группа		2 группа	
	СД О	ИР	СДО	ИР	СД О	ИР
28– 31	1,88 ±0,24	0,4 6±0,08	1,93 +0,11	0,45 ±0,02	2,2 2±0,17	0,5 5±0,01
	p>0,05			p<0,01		
32– 35	1,88 ±0,16	0,4 5±0,07	1,89 ±0,11	0,45 ±0,01	2,23 ±0,12	0,5 6±0,01
	p>0,05			p<0,01		
36– 40	1,87 ±0,09	0,4 5±0,06	1,88 ±0,11	0,45 ±0,01	2,18 ±0,08	0,5 3±0,02
	p>0,05			p<0,05		

Примечания: СДО – систолодиастолическое отношение; ИР– индекс резистентности.

Регистрация КСК в терминальных ветвях артерии пуповины и спиральных артериях, а также изучение показателей внутриплацентарной гемодинамики были возможными в 100% случаях как при неосложненной беременности, так и после терапии ХГП. Изолированные нарушения кровотока в терминальных ветвях артерии пуповины у пациенток в группе 1 после лечения полностью соответствовали уровню физиологической беременности (табл. 12).

В группе 2 только в 59,5% случаев восстанавливалась внутриплацентарная гемодинамика, а в 40,1% случаев сохранялись умеренные нарушения кровотока в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины (табл. 13). Расхождения в показателях ИР и СДО в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины были статистически достоверными по сравнению с нормой.

Полное восстановление этих параметров наблюдалось в группе 1, в которой показатели ИР и СДО существенно не отличались от контрольной группы. Однако в обеих группах наблюдения в артериях пуповины они восстанавливались практически до уровня нормы. Это свидетельствует о том, что центральные участки плацентарной ткани восстанавливают свою гемодинамику значительно лучше, чем на периферии, за счет чего повышаются компенсаторные возможности плаценты и нормализуется состояние плода.

Т а б л и ц а 12. Значения СДО и ИР в спиральных артериях после лечения ХГП в зависимости от срока беременности (M ± m)

Срок беременности, нед.	Группы беременных					
	Контроль		1 группа		2 группа	
	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР
28–31	1,53±0,08	0,35±0,04	1,55±0,1	0,38±0,02	1,72±0,1	0,43±0,01
			p>0,05		p<0,01	
32–35	1,53±0,09	0,35±0,07	1,54±0,1	0,37±0,01	1,69±0,1	0,40±0,01
			p>0,05		p<0,05	
36–40	1,50±0,09	0,33±0,07	1,52±0,1	0,35±0,01	1,66±0,1	0,40±0,02
			p>0,05		p<0,05	

Т а б л и ц а 13. Значения СДО и ИР в артериях пуповины после лечения ХГП в зависимости от срока беременности (M ± m)

Срок беременности, нед.	Группы беременных					
	Контроль		1 группа		2 группа	
	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР
28–31	2,77±0,20	0,63±0,08	2,79±0,1	0,66±0,02	2,81±0,1	0,68±0,01
			p>0,05		p>0,01	
32–35	2,52±0,15	0,58±0,05	2,55±0,1	0,60±0,01	2,57±0,1	0,61±0,01
			p>0,05		p>0,05	
36–40	2,32±0,23	0,56±0,06	1,37±0,1	0,56±0,01	2,39±0,1	0,59±0,02
			p>0,05		p>0,05	

Полученные нами данные свидетельствуют о восстановлении кровотока в бассейне маточных артерий и спиральных артериях (рис. 1, 2). Наиболее полное восстановление наблюдалось после применения разработанного нами комплексного метода терапии ХГП в группе 1, в которой лечение сочеталось с имплантацией ККПТ, однако в спиральных артериях пациенток группы 2 ИР был достоверно выше, что подтверждало первичность и глубину их поражения при ХГП, а также запаздывание в ремодулировании структуры под воздействием тривиальных методов терапии, которые были недостаточно эффективными (табл. 14).

После проведенной терапии ХГП в одном случае наблюдений мы не регистрировали нулевой кровотоков в терминальных ветвях артерии пуповины, что свидетельствовало о нормализации гемодинамических нарушений в системе мать–плацента в магистральных сосудах плода. Содержание плацентарных белков (ПБ) после лечения у женщин групп 1 и 2 определяли на 29–40 неделе беременности.

У женщин с физиологической беременностью максимальный уровень трофобластического β 1-глобулина (ТБГ) в сыворотке крови отмечался на 33–37 неделе гестации и составил $218,2 \pm 19,6$ мкг/мл, на 39–41 неделе происходит постепенное его снижение до $112,5 \pm 15,2$ мкг/мл.

Т а б л и ц а 14. Значения СДО и ИР в терминальных ветвях артерии пуповины после лечения ХГП в зависимости от срока беременности (M \pm m)

Срок беременности, нед.	Группы беременных					
	Контроль		1 группа		2 группа	
	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР
28–31	$1,88 \pm 0,1$	$0,47 \pm 0,0$	$1,85 \pm 0,1$	$0,48 \pm 0,03$	$2,04 \pm 0,1$	$0,56 \pm 0,0$
	9	6	1		1	1
	p>0,05			p<0,01		
32–35	$1,88 \pm 0,1$	$0,47 \pm 0,0$	$1,85 \pm 0,1$	$0,47 \pm 0,03$	$2,09 \pm 0,1$	$0,54 \pm 0,0$
	0	3	1		1	1
	p>0,05			p<0,05		

36–40	1,97±0,1 1	0,49±0,0 4	1,99±0, 1	0,48±0,0 3	2,25±0, 1	0,53±0,0 2
	p>0,05			p<0,05		

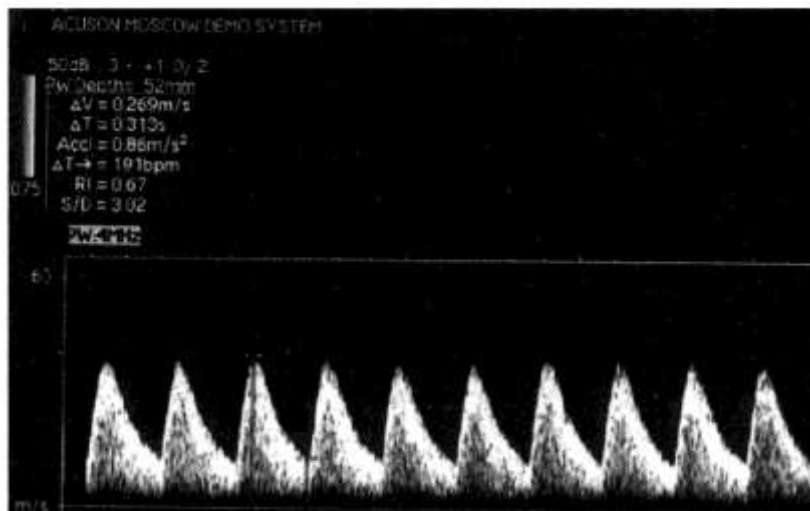


Рис. 1. Кровоток в терминальных ветвях артерии пуповины в группе 1 после лечения ХГП.

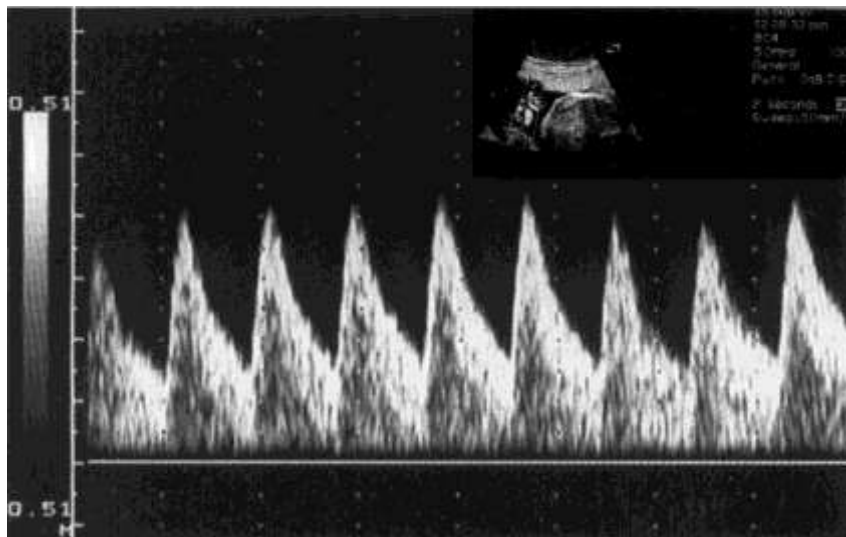


Рис. 2. Умеренные нарушения кровотока в терминальных ветвях артерии пуповины в группе 2 после лечения ХГП.

После лечения ХГП содержание ТБГ в группе 1 восстанавливалось до уровня физиологической беременности и в количественном отношении было максимальным в 33–37 недель (табл. 15). Повышение уровня ТБГ до нормы после применения ККПТ свидетельствовало об активации компенсаторных механизмов в плаценте. В группе 2 показатели ТБГ также восстанавливались, однако по сравнению с физиологической беременностью различия были статистически достоверными (табл. 15), что подтверждает преимущество сочетанного использования криоконсервированной плацентарной ткани по сравнению общепринятыми медикаментозными методами терапии. Падение уровня ТБГ накануне родов (38–40 недель) до нормы свидетельствует об излеченности ХГП в обеих наблюдаемых группах.

Содержание плацентарного α 1-микроглобулина (ПАМГ) в сыворотке крови повышалось с увеличением срока физиологической беременности и постепенно снижалось перед родами (табл. 16). У беременных группы 1 содержание ПАМГ нормализовалось и практически не отличалось от показателей контрольной группы беременных, что свидетельствовало об эффективности проведенной терапии.

Т а б л и ц а 15. Содержание ТБГ (мкг/мл) после лечения ХГП в зависимости от срока беременности ($M \pm m$)

Срок беременности, недели	Группы беременных		
	Конт роль	1 группа	2 группа
29–32	165,7±13,2	157,5±11,2	119,2±15,2*
33–37	218,2±19,6	226,5±14,2	248,1±15,1*
38–40	112,5±5,2	115,4±12,8	149,1±12,2***

Примечание: статистически значимые различия –: * < 0,05, ** – < 0,01, – *** < 0,001.

Т а б л и ц а 16. Содержание ПАМГ (нг/мл) после лечения ХГП в зависимости от срока беременности ($M \pm m$)

Срок беременности, недели	Группы беременных		
	Контроль	1 группа	2 группа
29–32	19,1 ±1,3	21 ,2±2,2	25,1± 2,5*
33–37	18,5 ±2,1	20 ,1±2,5	24,1± 2,2*
38–40	15,5 ±2,1	16 ,1±1,2	22,4± 1,7***

Примечания: статистически значимые различия: * – $< 0,05$, ** – $< 0,01$;

*** – $< 0,001$.

У беременных группы 2, которым была проведена традиционная терапия, показатели ПАМГ также нормализовались. С увеличением срока беременности и перед родами происходило постепенное снижение ПАМГ в обеих группах. Результаты проведенного исследования доказывают преимущества комплексной терапии по сравнению с традиционной. Результаты анализа содержания ПАМГ могут служить хорошим диагностическим критерием эффективности проведенной терапии при ХГП.

Концентрация α 2-микроглобулина фертильности (АМГФ) в сыворотке крови при физиологической беременности максимальна в I триместре беременности (табл. 17).

В процессе развития физиологической беременности наблюдалось значительное снижение уровня этого белка с $174,6 \pm 18,2$ (29–32 неделя беременности) до $75,5 \pm 4,2$ нг/мл (38–40 неделя беременности). После проведенной терапии нормализовалось содержание АМГФ в сыворотке крови в обеих группах наблюдений. Однако у беременных группы 1 восстановление концентрации АМГФ было более полным и данные практически не отличались от таковых при физиологической беременности. В группе 2 также отмечалось падение концентрации АМГФ по мере увеличения сроков

беременности, однако различие данных оказалось статистически достоверным по сравнению с нормой.

Т а б л и ц а 17. Содержание АМГФ (нг/мл) после лечения ХГП в зависимости от срока беременности (М ± m)

Срок беременности, недели	Группы беременных		
	Конт роль	1 группа	2 группа
29–32	176,4 ± 18,2	188,1 ± 17,2	207,1 ± 18,2*
33–37	84,3 ± 22,6	93,2 ± 16,9*	109,1 ± 12,1*
38–40	75,5 ± 4,2	86,1 ± 1,2	92,4 ± 2,3**

Примечания: статистически значимые различия: – * < 0,05, – ** < 0,01, – *** < 0,001.

Данные содержания плацентарных белков при ХГП в процессе лечения можно использовать в качестве дополнительного теста для оценки эффективности проводимой терапии.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что применение криоконсервированного фрагмента плаценты является наиболее эффективным методом иммунокоррекции и нормализации ряда показателей, что позволяет рекомендовать его для комплексного лечения хронической гипоксии плода.

ГЛАВА 9

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И У БЕРЕМЕННЫХ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ РЕЗУС-ФАКТОРА

В последнее десятилетие интенсивно развивается новое направление в медицине – использование тканей и клеток эмбриофетоплацентарного комплекса в лечении некоторых патологических состояний. Преимуществом применения тканевого и клеточного материала является то, что пациенты получают биологически активные, сбалансированные соединения естественного происхождения, способные влиять на различные стороны метаболизма целостного организма, а также клетки, осуществляющие заместительные функции [1, 2].

Терапия с помощью фетальных клеток и тканей основана на специфических (заместительных) и неспецифических (общих для всех зародышевых тканей) механизмах [3, 4], которые обусловлены включением индукторов нейроэндокринной регуляции, поддерживающей тканевой гомеостаз [5], поэтому исключена иммунная агрессия донорских клеток против клеток реципиента. Кроме того, фетальные клетки и ткани являются источником прогениторных клеток, обладающих химическими и генетическими программами, которые позволяют эмбриональным клеткам рекапитулировать отдельные программы онтогенеза [6].

Пристальное внимание ученых привлекает возможность использования продуктов фетоплацентарного комплекса для профилактики и лечения различной гестационной патологии. Плацента богата веществами белковой природы – плацентарными протеинами, обладающими гормональной, иммунорегуляторной, ферментативной, транспортной, рецепторной, структурной функциями [5].

В результате применения криоконсервированной плацентарной ткани (ККПТ) для лечения плацентарной недостаточности (ПН) в плаценте происходят компенсаторные изменения.

Патоморфологические структурные изменения после введения ККПТ ремоделируют сосудистое русло плаценты. Наиболее эффективна тканевая терапия при начальных формах нарушения плодово-плацентарного кровообращения, что подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости между нарушениями морфометрии сосудов плаценты при ПН и гемодинамикой в системе мать-плацента-плод [7, 8].

Использование ККПТ улучшает гормональные показатели функционального состояния фетоплацентарного комплекса, сокращает длительность курса лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) [9, 10].

После назначения ККПТ нормализуются отдельные параметры биофизического профиля плода, наблюдается благоприятное течение родового акта, что улучшает состояние новорожденных и значительно снижает показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

На основании проведенных фундаментальных и прикладных исследований, а также экспериментальных данных можно заключить, что клеточно-тканевая терапия является реальным, перспективным и безопасным методом коррекции широкого спектра нарушений иммунного генеза в акушерстве [11].

Современная концепция тканевой терапии и существующие варианты ее использования давно вышли за рамки первоначального понимания ее как метода неспецифической иммунной стимуляции, улучшающей метаболизм и обладающей выраженными антифлогистическими свойствами. Успехи применения тканевых препаратов в соответствии с принципом «подобное лечится подобным» в кардиологии, онкологии, гепатологии, терапии неотложных состояний, неврологии, нейрохирургии, гинекологии позволяют рассчитывать на хорошие результаты лечения ПН.

Перспективность использования плацентарной ткани заключается в том, что она является полифункциональной в эндокринном и иммунологическом отношении с преимущественной секрецией прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена, соматотропина, репродуктивных иммуномодуляторов, цитокинов, интерлейкинов [12].

Пространственная структура плацентарных гормонов менее «жесткая», чем соответствующих соединений взрослого человека, что позволяет им выполнять роль адаптогенов. При термических или

химических воздействиях, используемых в качестве консервантов, такие соединения легко разрушаются, поэтому они могут содержаться только в ткани, которая не подвергается столь «жесткому» влиянию. Сохранить биологические вещества в состоянии, максимально приближенном к исходному, позволяют эффективные программы криоконсервирования.

Нами исследована возможность терапевтического влияния криоконсервированной плацентарной ткани при климактерическом синдроме и резус-конфликте у беременных.

Коррекция состояния женщины при климактерическом синдроме

Большую часть населения составляют женщины в возрасте старше 45 лет. При средней продолжительности жизни 72,8 года и начале менопаузы в 48 лет [13] больше ее трети женщина проводит в перименопаузе.

Наиболее частым проявлением патологического течения климактерия у женщин в перименопаузе является климактерический синдром (КС), распространенность которого по данным современных исследований составляет 43,4–80% [13]. При этом среднетяжелое и тяжелое течение КС отмечается у 34,9–49,8% женщин.

Известно, что становление менструальной функции, репродуктивное здоровье женщины, своевременная и физиологически протекающая менопауза зависят от факторов внешней среды. Известно, что неблагоприятные факторы внешней среды (нахождение вблизи магистральных автотрасс, ЛЭП, радиостанций, промышленных предприятий, АЭС) или их сочетание способствует преждевременному развитию климакса и тяжелому его течению. В связи с этим изучение особенностей течения КС у женщин, живущих в таких условиях, обоснованно, актуально и необходимо.

Основным патогенетическим звеном в развитии КС является не только снижение функциональной активности яичников, которое проявляется в нарушении продукции женских половых гормонов, гиперпродукции гонадотропных гормонов, но и в разной плотности λ - и β -эстрогенных, прогестероновых и андрогенных рецепторов в экстрагенитальных органах и тканях репродуктивной системы. Известно, что в реализации деятельности гипоталамических центров регуляции гонадотропной функции важная роль принадлежит нейротрансмиттерам моноаминового ряда. Разнонаправленно влияя на функцию яичников, они являются звеном единой нейроэндокринной

функциональной системы регуляции менструальной и репродуктивной функций [14]. О вовлечении в патологический процесс при КС гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также связанных с ней систем, а именно симпатoadреналовой (САС), свидетельствуют полиморфизм климактерических нарушений и длительность патологического КС. Однако данные о функциональной активности САС, ее роли в развитии климактерических нарушений, связях с гипофизарно-яичниковой системой (ГЯС) разрозненны и единичны. В то же время, несмотря на большое количество разных методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции климактерических нарушений, их применение не обеспечивает желаемой эффективности, что предопределяет необходимость индивидуального подхода к решению данной проблемы.

В связи с этим была поставлена цель – определить особенности течения перименопаузального периода у женщин, которые живут в зоне действия факторов риска раннего развития КС; разработать патогенетически обоснованный алгоритм терапии климактерических нарушений.

К основным задачам исследования можно отнести изучение распространенности климактерического синдрома, характера и выраженности его проявлений, особенностей течения перименопаузы у женщин, которые живут в зоне факторов риска раннего развития КС; определение индивидуально-психологических особенностей в зависимости от периода климактерия; оценку функционального состояния симпатoadреналовой системы; разработку соответствующего алгоритма терапевтической коррекции.

Проведено скрининговое обследование 1000 женщин. Группу 1 (контрольную) составили 30 женщин позднего репродуктивного возраста. Основная группа 2 включала 133 пациентки с КС в перименопаузальном периоде. Все женщины были распределены на две подгруппы в соответствии с периодом климактерия: 1 – (перименопауза) – 88 (66,2%); 2 – (менопауза) – 45 (33,8%). Обе подгруппы по возрасту, сроку менархе, количеству абортoв и родов, а также наличию генитальной и экстрагенитальной патологии были приблизительно одинаковы.

Функциональное состояние ГЯС оценивали радиоиммунным методом, содержание в крови лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов определяли с помощью стандартного набора реактивов, уровень экскреции суммарных

эстрогенов с мочой – флуориметрическим методом по Brown (1968). Функциональное состояние САС оценивали по уровню катехоламинов (КХ): адреналина (А), норадреналина (НА), ДОФА (Д) и дофамина (ДА) в суточной моче.

Для определения степени тяжести климактерического синдрома предлагалось заполнить анкету, разработанную на основе менопаузального индекса Н. Куррегман, а также модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по Е.В. Уваровой (1982).

Психоэмоциональный статус определяли по шкале личной и ситуативной тревоги Ч.Д. Спилберга, общей тревоги В.Г Нокаридзе, а также тесту самооценки стрессостойкости личности, методике измерения ригидности и нейротизма.

Состояние САС оценивали на основании результатов анализа показателей кардиоинтервалограмм по методике А.М. Вейна (1998). Определяли моду (M_0), амплитуду моды (AM_0), вариационный разбег (AX), вегетативный показатель ритма, величину отношения AM_0/AX , т.е. баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце, величину отношения AM_0/M_0 , которая свидетельствует о преимуществе гуморального или нервного путей центрального стимулирования.

По результатам исследования установлена высокая частота (78%) климактерических нарушений у женщин, которые живут в зоне риска раннего развития КС. В Украине она составила 33,6–62,2%. Кроме того, выявлено, что возраст женщин, находящихся в менопаузе, уменьшился до 47,3 лет (средний показатель в Украине – 48,4 года), число женщин с преждевременной менопаузой увеличилось до 9,5% (в целом в Украине и странах Европы по данным Т.Ф. Татарчук (1998) – 8,4 и 1,7% соответственно); у 25,1% женщин превалировала ранняя менопауза, этот показатель на 2% выше аналогичного в Украине с преимущественно среднетяжелым течением КС у 70% женщин. Установлена высокая частота психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений средней степени выраженности (82,8 и 64,8% соответственно), в то время как на предприятиях легкой промышленности соответствующие изменения наблюдались в 76,8 и 36% случаях.

Анализ клинических наблюдений показал, что у большинства женщин (79,7%) начало менархе было физиологичным. Нормальный менструальный цикл выявлен у 97% пациенток, в браке находилось

75,2%, регулярную половую жизнь имели 96,2%. Количество родов у 133 женщин основной группы 2 в среднем составило 1,5%, аборт – 2,7%. В пременопаузе нарушение менструального цикла отмечалось практически у всех пациенток. При этом гипоменструальный синдром установлен у 66% женщин, в том числе опсоменорея (18,2%), олигоменорея (56,8%). Нарушения менструального цикла по типу менометроррагии были у 25% пациенток.

Результаты исследования показали, что у большинства женщин (66,7%) в пременопаузе на фоне гормональной перестройки была эмоциональная нестабильность, которая вместе с проявлением ригидности (76,7%) свидетельствовала о психологической дизадаптации. В подгруппе 2 (КС на фоне менопаузы) у большинства женщин (76,7%) отмечались повышение уровня эмоциональной нестабильности и в последующем превалирование проявлений ригидности, которые свидетельствовали об активации адаптационно-приспособительных механизмов, необходимых для поддержания психологического гомеостаза.

Установлены высокий уровень показателей общей тревоги у женщин с КС в пременопаузе и увеличение числа женщин со средней степенью выраженности КС на фоне менопаузы, что подтверждало наличие расстройств невротического характера как субъективного признака нарушений психовегетативного равновесия и психологического стресса.

При определении показателей ситуативной и личной тревоги у большинства женщин подгруппы 1 (КС в пременопаузе) выявлена выраженная защитная реакция адаптации (увеличение числа женщин с высоким и средним уровнями ситуативной и личной тревоги).

У 73,3% пациенток подгруппы 2 (КС на фоне менопаузы) были отмечены увеличение частоты психологических нарушений среднего уровня и снижение – высокого, что свидетельствовало о стабилизации адаптационных реакций и подтверждало присутствие выраженного психоэмоционального симптомокомплекса с высокими показателями ММИ (в среднем $23 \pm 1,5$ балла). Основными проявлениями психоэмоциональных нарушений были безосновательное ухудшение настроения, депрессия, склонность к раздражительности, плаксивость, снижение работоспособности, повышенная усталость.

Результаты исследования состояния САС показали достоверное повышение уровня секреции адреналина и норадреналина у женщин с

КС в перименопаузе и свидетельствовали о выраженной активации САС.

Отмечалось повышение уровня экскреции ДА у женщин основной группы по сравнению с контрольной ($264,8 \pm 17,8$ и $283,6 \pm 5,4$ мкг/сутки соответственно). Повышение уровня экскреции дофамина у женщин в перименопаузе и последующее увеличение его предшественника на фоне менопаузы, возможно, указывали на адаптивные процессы, что по данным В.В. Фролькиса (1998), может быть связано с возбуждением определенных центров ЦНС, в которых ДА составляет около 50% всех ресурсов КХ.

Уровень катехоламинов у женщин с КС в перименопаузе и на фоне менопаузы достоверно не отличался, но отмечалась индивидуальная реактивность САС, которая проявлялась в вариабельности экскреции моноаминов и развитии разной клинической симптоматики, поэтому был проведен их более детальный анализ.

Женщины основной группы (перименопауза) были разделены на 4 подгруппы: 1а (уровень А – $3,8 \pm 0,2$ мкг/сутки; НА – $25,9 \pm 3,1$ мкг/сутки), 1б (А – $14,2 \pm 0,7$ мкг/сутки; НА – $31,1 \pm 1,3$ мкг/сутки), 2а (А – $3,9 \pm 0,3$ мкг/сутки; НА – $24,0 \pm 3,6$ мкг/сутки) и 2б (А – $11,8 \pm 0,9$ мкг/сутки; НА – $34,2 \pm 2,8$ мкг/сутки).

У женщин подгрупп 1а и 2а уровень экскреции А и НА, коэффициенты относительной активности синтеза А свидетельствовали о дисфункции САС, что выражалось в превалировании медиаторного звена над гормональным (табл. 1).

На фоне менопаузы одновременно со снижением уровня А снижался на 40% и уровень ДА, хотя абсолютная и относительная величины коэффициента отношения НА/ДА в сравниваемых группах не изменялись, что может быть проявлением уменьшения относительной активности синтеза НА во время резкого падения резервных возможностей САС.

Снижение относительной активности синтеза ДА у женщин на фоне менопаузы при повышении уровня экскреции Д не связано с интенсификацией процессов биосинтеза КХ, а, вероятно, происходило за счет их усиленных выбросов из депо. Определяющими в клиническом симптомокомплексе КС у женщин подгрупп 1а и 2а были психоэмоциональные нарушения, для которых характерны повышенное чувство тревоги, мнительность, недоверчивость (ММИ составлял $27,0 \pm 0,5$ баллов).

Т а б л и ц а 1. Уровень катехоламинов у женщин с КС в пери- и менопаузе

Уровень экскреции катехоламинов	Группы				
	Контрольная	Основная			
		Пременопауза		Менопауза	
		1а	2а	1б	2б
Адреналин	6,8±0,9	3,8±0,7	3,9±0,3	14,2±0,7	11,8±0,9
Норадреналин	17,9±0,9	25,1±3,1	24,0±3,6	31,7±1,3	34,2±2,8
Дофамин	251,8±23,2	235,9±22,3	145,6±17,2	274,8±15,	300,9±37,9
ДОФА	51,5±5,9	51,6±4,5	62,7±6,5	68,3±2,6	75,4±6,8

Сравнительный анализ, проведенный в подгруппах 1 и 2, показал достоверное увеличение уровня экскреции НА и А по отношению к контролю. При этом абсолютная и относительная величины коэффициента отношения А/НА были всего на 22% ниже, чем у женщин позднего репродуктивного возраста. У 80% женщин с КС на фоне менопаузы наблюдалось повышение уровня экскреции Д и ДА на 10% по сравнению с группой женщин с КС, которые находились в пременопаузе. Коэффициент соотношения НА/ДА у женщин подгруппы 2 соответствовал подгруппе 1, однако при этом на 35% увеличился коэффициент соотношения Д/А+НА+ДА. Эти изменения экскреции и путей активации синтеза катехоламинов у женщин с КС на фоне менопаузы были проявлением повышения резервных возможностей САС.

Клиническая картина КС у женщин подгрупп 1 и 2 характеризовалась вегетососудистыми и психоэмоциональными нарушениями 2 и 3 степеней тяжести. Наиболее частыми жалобами у женщин были нестабильность АД со склонностью к симпатoadреналовым кризам, беспричинный страх, тревога, нарушение сна. Эти субъективные ощущения подтвердились объективно математическим анализом сердечного ритма по данным кардиоинтервалограмм.

Так, показатели моды и увеличение ИЛ у женщин с КС

свидетельствовали о постепенно развивающейся дисфункции между симпатическим и парасимпатическим отделами высшей нервной системы. Кроме того, увеличение среднего показателя отношения АМо/Мо до $36,9 \pm 2,6$ у женщин с КС в пременопаузе и до $47,7 \pm 6,8$ у женщин с КС на фоне менопаузы было признаком «господства» нервного пути центрального стимулирования, что подтверждало вовлечение в патологический процесс вегетативных центров подкорковых мозговых структур, в частности гипоталамуса, многочисленные связи с которыми имеет синусовый узел сердца.

Средний показатель экскреции суммарных эстрогенов (СЭ) у женщин контрольной группы был выше на 17%, чем у женщин с КС в пременопаузе и на 39% по сравнению с подгруппой 2 (табл. 2). При этом изменялся уровень активности гонадотропинов. Так, в подгруппе 1 наблюдалось достоверное увеличение средних показателей ЛГ и ФСГ в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с контрольными показателями.

Т а б л и ц а 2. Показатели уровня гормонов гипофизарно-яичниковой системы, коэффициентов рецепции и ЛГ/ФСГ

Показатели	Контроль		До лечения		После лечения	
	абс.знач.		абс.знач.	%	абс.знач.	%
ЛГ (МЕ/л)	$14,2 \pm 2,2$		$66,6 \pm 7,8$	469	$18,7 \pm 1,8$	131,6
ФСГ (МЕ/л)	$12,8 \pm 1,3$		$102,8 \pm 4,3$	803	$21,1 \pm 1,0$	164
Коэффициент ЛГ/ФСГ	1,1		0,6	54,5	$1,0 \pm 0,00$	90,9
Суммарные эстрогены, мкг/сутки	$25,1 \pm 1,2$		$15,3 \pm 0,5$	60,9	$24,7 \pm 0,3$	98,4
Коэффициент рецепции	0,9		0,09	110	0,8	88,8

Примечания: Показатели контроля приняты за 100%, результаты до и после лечения оценивались в % по отношению к контролю.

На фоне менопаузы аналогичные изменения в секреции гонадотропинов были еще более выражены. Средний показатель ЛГ в подгруппе 2 увеличился в 4,7 раза, а ФСГ – 3,4 раза. Однако коэффициент отношения ЛГ/ФСГ снизился на 31% в подгруппе 1 и на 41% – в подгруппе 2 по сравнению с контролем, что подтверждало нарушение секреторной активности аденогипофиза.

Исследования показали, что с увеличением длительности менопаузы снижался коэффициент рецепции (Кр), который свидетельствовал о функциональном состоянии яичников. Так, этот показатель в контрольной группе был в 2,3 раза выше, чем в группе женщин с КС в пременопаузе, и в 10,2 раза выше, чем в группе с КС на фоне менопаузы.

Уменьшение Кр сопровождалось клиническими проявлениями гонадной недостаточности. Кроме того, результаты проведенного исследования позволили выделить у женщин в перименопаузе три типа экскреции суммарных эстрогенов: низкий (средний показатель – $10,3 \pm 0,3$ мкг/сутки), средний (средний показатель – $14,8 \pm 0,3$ мкг/сутки) и высокий (средний показатель – $20,7 \pm 1,2$ мкг/сутки). Исследование соотношения между катехоламинами и суммарными эстрогенами показало отрицательную корреляционную связь ($r = -0,52$) между СЭ и А в группе с гиперэстрогенией (средний показатель СЭ – $23,1 \pm 0,7$ мкг/сутки). В этой же группе выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнями СЭ и НА (средний показатель НА – $28,8 \pm 2,2$ мкг/сутки), между СЭ и ДА ($r = 0,38$) (средний показатель ДА – $250,6 \pm 24,2$ мкг/сутки). Таким образом, у женщин с относительной гиперэстрогенией наблюдалась активация САС на фоне сохранения ее резервных возможностей.

Результаты работы позволили сформулировать этиопатогенетическую концепцию развития климактерического синдрома. Основными его проявлениями у женщин, которые живут в зоне разных факторов риска раннего развития КС, были нарушения функционального равновесия в симпатoadреналовой и гипофизарно-яичниковой системах на фоне отягощенного соматического анамнеза и психотравмирующих ситуаций. Метаболической и физиологической основой КС являются следующие виды дисфункции: вегетативная (нарушение равновесия между симпатическим и парасимпатическим звеньями вегетативной нервной системы); активация САС, которая проявляется в разном уровне экскреции КА; эндокринная (наличие трех типов экскреции суммарных эстрогенов: нормо-, гипер- и гипоестрогении) и психологическая (повышенный уровень личной и ситуативной тревожности, общей тревоги, нейротизма, ригидность, снижение уровня мобильности и стрессостойкости, а также развитие симптомокомплекса психоэмоциональных нарушений). Проявление этих изменений может быть разным и зависит от индивидуальных особенностей реагирования

симпатоадреналовой и гипофизарно-яичниковой систем.

Использовались следующие методы терапии КС: заместительная гормональная (препарат «Дивина», 25 пациенток); гомеопатическая (препараты «Трофосан 4» и «Трофосан 6», 25 пациенток); введение ККПТ (25 пациенток). Метод выбирали на основании результатов анализа индивидуальных гормонально-метаболических изменений в организме. Так, пациенткам с относительной гиперэстрогенией и активацией САС с сохраненными резервными возможностями организма проводилась гомеопатическая терапия. Женщинам с абсолютной гипоэстрогенией, активацией САС и реакцией декомпенсации (снижение показателей катехоламинов) назначались препараты для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а пациенткам с абсолютной гипоэстрогенией на фоне дисфункции (превалирование тонуса медиаторного звена над гормональным) и "истощения" САС – ККПТ, образцы которой получали в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков).

Длительность клиничко-лабораторного мониторинга составила 12 месяцев. Такой алгоритм терапии с учетом индивидуальных метаболических особенностей позволил получить позитивный эффект в 88, 92 и 96% случаях соответственно. В процессе терапии наиболее быстро снижались вегетососудистые и психо-эмоциональные проявления КС. При этом следует отметить поливалентный эффект криоконсервированной плацентарной ткани, который проявился в повышении уровня экскреции суммарных эстрогенов, снижении уровня гонадотропных гормонов и увеличении коэффициента рецепции, а также достоверном увеличении экскреции катехоламиновых предшественников (дофамина и ДОФА), что свидетельствовало о повышении резервных и компенсаторных возможностей САС. Предложенный нами алгоритм патогенетической терапии КС с учетом индивидуальных метаболических особенностей позволил достичь высокой эффективности лечения и повысить качество жизни пациенток.

Таким образом, использование ККПТ оказывает позитивное влияние на функциональное состояние органов и систем организма, которое проявляется в снижении степени тяжести климактерического синдрома в среднем на 80%, повышении уровня суммарных

эстрогенов, активизации резервных и компенсаторных возможностей симпатoadреналовой системы.

Коррекция состояния женщин при реализации резус-конфликта

На течение беременности и родов женщин группы высокого риска, а также на значительный уровень перинатальных потерь влияет развитие плацентарной недостаточности (ПН). Поскольку многие фармакологические препараты оказывают аллергическое, тератогенное и не полностью изученное их воздействие на здоровье матери и плода своевременным и актуальным является использование в акушерской практике нетрадиционных методов лечения.

Изоиммунизация женщины вызывает ряд осложнений во время беременности и оказывает неблагоприятное воздействие на формирующийся плод [15–17].

Не смотря на успехи, достигнутые в изучении гемолитической болезни новорожденных (ГБН), все же встречаются тяжелые формы этого заболевания, возникают существенные трудности при его лечении и вероятны отдаленные неблагоприятные последствия.

В то же время использование научно обоснованных методов специфической профилактики резус-иммунизации в экономически развитых странах позволило снизить частоту резус-конфликта и его осложнений при беременности до спорадических случаев [18].

В Украине в течение последних лет заболеваемость резус-гемолитической болезнью составляет 0,5–0,9%, а перинатальная смертность – 0,1–0,4%. Резус-конфликт в 8,61% случаев может оказаться причиной необратимых органических поражений нервной системы плода.

Дети, перенесшие гемолитическую болезнь новорожденных, склонны к повышенной заболеваемости, в том числе инфекционной природы [19, 20].

Гемолитическая болезнь плода при изоиммунизации женщины развивается в том случае, если образовавшиеся антитела (АТ) проникают через плацентарный барьер в кровообращение плода [21].

Особенно неблагоприятен прогноз при появлении АТ в ранние сроки беременности или вследствие предыдущей изоиммунизации [22].

Необходимыми мероприятиями, направленными на снижение частоты тяжелых форм ГБН, являются проведение специфической и

неспецифической десенсибилизирующей терапии, а также своевременное лечение таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, угроза прерывания беременности, анемия, внутриутробное инфицирование [23].

С целью предупреждения изоиммунизации женщин используется антирезус-иммуноглобулин. Особое внимание следует обратить на то, что небольшие дозы этого препарата не только не ликвидируют риск изоиммунизации, но и повышают его, стимулируя антителообразование к другим эритроцитарным антигенам (АГ). В связи с этим доза вводимого иммуноглобулина должна быть адекватной, при этом важен учет величины фетоматеринской трансфузии, однако существующая методика не предусматривает индивидуальный расчет дозы антирезус-иммуноглобулина, этим и обусловлена актуальность данной проблемы.

В свете современных представлений оптимальные условия развития плода зависят от адекватной его взаимосвязи с организмом матери. Такая взаимосвязь, в свою очередь, определяется микроциркуляторным гомеостазом, поскольку при нарушении микроциркуляции наблюдаются гипоксические, ишемические изменения в плаценте. В генезе этих состояний, в частности в регуляции тонуса сосудов и внутрисосудистого гомеостаза, важную роль играют эндотелий и тромбоциты. Изменение их функционального состояния может быть причиной возникновения динамического стеноза и ишемии с развитием в последующем плацентарной недостаточности [24, 25].

Плацентарная недостаточность у женщин с резус-отрицательным типом крови является дополнительным фактором, который обуславливает возникновение перинатальной патологии во время беременности.

Функция плацентарного комплекса, вызывающая ряд нарушений, в том числе и развитие изоиммунизации, исследована достаточно подробно, однако сведения о роли вазоактивных веществ в развитии ПН при иммунной несовместимости матери и ребенка практически отсутствуют.

Изложенные данные явились основанием для поиска эффективных путей и способов лечения нарушенного плацентарного гомеостаза и профилактики развития изоиммунизации.

Обследовано 218 женщин в возрасте от 18 до 37 лет (из них 14 повторнобеременные) в динамике беременности.

В клиническую группу 1 (контрольную) включены 30 (13,8%) резус-положительных беременных, в группу 2 – 135 (61,9%) резус-отрицательных женщин с риском изоиммунизации и в группу 3 – 53 (24,3%) резус-иммунизированных пациенток.

Было также проанализировано 6200 историй родов из архивного материала родильных домов г. Запорожья за 1999–2004 гг.

Кроме общепринятых клиничко-лабораторных методов, в соответствии с приказом МОЗ Украины № 503 определяли объем фетоматеринской трансфузии и показатели изоиммунизации.

Величину фетоматеринской трансфузии и скорость элиминации фетальных эритроцитов из кровеносного русла матери устанавливали по количеству эритроцитов плода в мазках крови матери.

Фетальный гемоглобин (HbF) в мазках крови определяли цитологическим методом по E. Kleinhauer с соавт. Исследования проводили в динамике: до и через 24, 48 и 72 часа после введения антирезус-иммуноглобулина. Титр антирезус-антител в сыворотке крови определяли методом агглютинации в геле (для выявления АГ эритроцитов и антиэритроцитарных АТ) в 10–12, 16, 22–24, 28, 32, 36 и 38 недель беременности.

Концентрацию эндотелина-1 в плазме крови определяли стандартными лабораторно-диагностическим наборами «Endothelin» (Biomedica) B1-200 52, измеряя оптическую плотность на ридере при 450 нм. Исходя из данных стандартных образцов, вычисляли концентрацию эндотелина-1 в исследуемых образцах в ммоль/мл с последующим пересчетом в пг/мл.

Конечные метаболиты оксида азота определяли в мкмоль/л. Активность фактора Виллебранда (ВФ) в периферической крови устанавливали по ристомицин-индуцированной агрегации формализированных эритроцитов.

Содержание гормонов (эстриола (ЭС) в нг/мл, плацентарного лактогена в мг/л) в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы «Био Рад» (США).

Функциональные методы оценки внутриутробного состояния плода включали ультразвуковую фетометрию; определение зрелости плаценты, количества околоплодных вод; исследование кровообращения в маточных, плацентарных и плодовых артериях с помощью метода Допплера на эхографической цветной приставке «PUSH» к биомонитору «АЛОКА SSD–2000». Степень нарушения

кровообращения в системе мать-плацента-плод определяли по данным систолодиастолического отношения по таблицам.

Морфологическое и морфометрическое исследование структуры плацент включало органо-, макро- и гистостереометрию.

Все цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), достоверности разницы (p) между двумя средними при малых выборках по таблице Стьюдента. Для определения наличия и характера взаимосвязи между исследованными показателями использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) и его достоверности с точностью $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют, что женщины с резус-отрицательным типом крови составляют 14,9%. Из 924 женщин изоиммунизация развилась у 258 (27,92%), из которых 14 (5,42%) были первобеременные, 112 (43,4%) – повторобеременные первородящие, 132 (51,16%) – повторобеременные повторнородящие. Течение беременности у пациенток с изоиммунизацией осложнилось ПН – 88,37% (228 пациенток), внутриутробной инфекцией – 75,58% (195 пациенток), угрозой прерывания беременности – 69,37% (179 пациенток), рвотой – 32,56% (84 пациентки) и преэклампсией – 22,87% (59 пациенток).

Таким образом, наиболее распространенной патологией при иммунологической несовместимости была плацентарная недостаточность, которая является фактором риска возникновения фетоматеринских трансфузий значительного уровня. Некоторые факторы риска сопровождаются взаимоусиливающим и дополняющим действием (преэклампсия, анемия беременных, экстрагенитальная патология, предлежание плаценты). Развитие ПН создает условия для фетоматеринской трансфузии, которая, в свою очередь, усиливает проявления ПН.

Проведенные исследования выявили, что фетоматеринская трансфузия развивалась в 100% случаев у пациенток группы 2. Среднее значение фетоматеринской трансфузии в группах 1 и 2 достоверно различалось в границах от 22 до 110 мл цельной крови. Среднее значение HbF превышало контрольные показатели в 2,8 раза. Известно, что стандартной дозы антирезус-иммуноглобулина достаточно для нейтрализации сенсibilизации резус-фактором у

резус-отрицательной женщины при попадании 20 мл цельной крови плода в ее кровотоки.

У женщин группы 2 объем фетоматеринской трансфузии значительно превышал тот, для нейтрализации которого достаточно одной дозы анти-D-иммуноглобулина ($50,74 \pm 0,06$). Выявлена позитивная корреляционная связь между показателями HbF и развитием плацентарной недостаточности ($r = +0,53$), т.е. чем больше выражена ПН, тем выше показатели HbF.

Исследования показали, что количество стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у беременных в группе 2 по сравнению с контрольной группой снижено в 2 раза ($6,78 \pm 0,09$ мкмоль/л). На фоне уменьшения содержания стабильных метаболитов оксида азота наблюдается увеличение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови у беременных: в 1,7 раза в группе 2 и в 1,8 раза – в группе 3.

Патологические процессы, происходящие в плаценте, нарушают биосинтез оксида азота и ускоряют его метаболизм, при этом увеличивается уровень ЭТ-1. Нами установлены корреляционные связи между этими факторами: во 2 триместре беременности коэффициент корреляции $r = -0,384$, в 3 триместре – $r = -0,397$. Эти результаты согласуются с клиническими данными, свидетельствующими о развитии ПН. Определяется четкая корреляция ($r = +0,41$) между степенью выраженности клинических проявлений при плацентарной недостаточности и уровнем ЭТ-1.

Концентрация ВФ у пациенток с реализацией резус-конфликта увеличивается по отношению к контролю в 1,6 раза ($167,93 \pm 0,04$ и $107,08 \pm 0,92$ %), в то время как наличие резус-отрицательного типа крови без иммунизации на его уровень не влияет ($119,02 \pm 0,02$ и $110,97 \pm 0,15$ % у здоровых беременных).

Одним из важных диагностических критериев ПН является уровень гормонов в крови беременных (табл. 3). У беременных группы 1 (контрольной) уровень эстриола увеличивается по отношению к ранним срокам и до 40 недель гестации более чем в 50 раз (от $0,67 \pm 0,19$ до $35,26 \pm 0,9$ нг/мл), а уровень плацентарного лактогена – в 15 раз (от $0,64 \pm 0,24$ до $0,61 \pm 0,06$ мг/мл).

Следует отметить, что наиболее интенсивный синтез эстриола наблюдается в первой половине беременности и к 20-й неделе гестации увеличивается в 24 раза. После этого срока темп выработки эстриола несколько снижается и до конца беременности его

концентрация увеличивается лишь на 46%. Интенсивное увеличение синтеза плацентарного лактогена (в 3,4 раза) отмечается также в первой половине беременности, а после 20-й недели несколько снижается.

Т а б л и ц а 3. Содержание эстриола (нг/мл) в крови беременных (M±m)

Группы	Содержание эстриола в разные сроки беременности, недели				
	до 12	13–20	21–28	29–35	36–40
1 (n=30)	0,67±0,19	8,86±1,27	16,06±0,57	22,87±1.03	35,26±0.91
2A(n=27)	0,59±0,18	9,03±1,03	16,26±0,99	22,27±0,85	34,35±0,86
2B (n=108)	0,59±0,20	7,70±0,01	14,82±0,90	20,33±0,82	30,00±0,96
3A (n=29)	0.48±0,19	8,08±0,89	15,69±0,93	21,13±0,13	33.93±0,76
3B (n=14)	0,36±0,11	5,36±0,19	11,26±1,01	18,99±1.51	26.45±1,05*
P _{1-2A}	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
P _{1-2B}	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
P _{1-3A}	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
P _{1-3B}	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05
P _{2A-2B}	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
P _{3A-3B}	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05

Примечания: P – коэффициент достоверности; M – частота встречаемости;

m – средняя ошибка.

У женщин с изоиммунизацией наблюдается достоверное снижение уровня эстриола уже в ранних сроках беременности – на 46%, т.е. на 25% по отношению к контролю, что приводит к развитию трансплацентарных кровотечений, повышению концентрации ЭТ-1 и проявлениям дисфункции эндотелия. Коэффициент корреляции между уровнем эстриола и ЭТ-1 составляет $r = -0,43$.

Допплерометрическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотока в сроки 24–25 недель беременности показало, что у женщин с изоиммунной несовместимостью крови матери и плода, а также с ПН достоверно чаще по сравнению с

контролем наблюдалось нарушение кровотока. У 54,1% пациенток установлены гемодинамические нарушения: 18,2% – изолированные нарушения кровообращения в маточных артериях (1А степень), 24,3% – нарушения только плодового кровообращения (1В степень), а у 11,6% – нарушение маточно-плацентарного и плодового кровообращения (2 степень). Это свидетельствует о необходимости раннего начала (с 15–16-ой недели) патогенетической терапии ПН у беременных с ИН.

Морфологическими особенностями плацентарного комплекса при изоиммунизации являются признаки хронических повреждений в виде фетоплацентарной дисфункции, маточно-плацентарной и плацентарной недостаточности. Для хронической фетоплацентарной дисфункции характерны гипертрофия внутреннего продольного слоя гладкомышечных клеток и облитерационная ангиопатия до 25% опорных ворсин, которые содержат артерии со стенозированными до 75% или полностью облитерированными просветами, а также мелкими псевдо-инфарктами и фибриноидным некрозом стромы ворсин. Хроническая маточно-плацентарная недостаточность проявляется слабо выраженными диффузно расположенными на поверхности крупных и мелких ворсин мозаичными коагуляциями и коликвационными изменениями эпителия с дальнейшей его десквамацией, а также выпадением фибриноида, участками афункциональных зон. Плацентарная недостаточность подтверждалась наличием аваскуляризированных (1,16%) и гиповаскуляризированных (15,11%) мелких терминальных ворсин.

Таким образом, нарушение равновесия основных вазоактивных факторов, которые являются маркерами функционального состояния эндотелия, свидетельствует о том, что еще до изоиммунизации развивается эндотелиальная дисфункция, в связи с чем особенно важно проведение коррекции на доклиническом этапе.

Результаты исследования подтверждают, что терапевтическая стратегия при изоиммунизации базируется на сохранении или восстановлении равновесия указанных эндотелиальных факторов. Включение в комплекс патогенетической терапии ПН донаторов NO-радикала позволяет влиять на основные механизмы развития этой патологии. Патогенетически обоснованно также использование препаратов, которые улучшают микроциркуляцию, повышают резистентность капилляров и уменьшают их проницаемость.

С этой целью пациентки групп 2 и 3 были разделены на две подгруппы.

Подгруппу А составили беременные, которым с целью профилактики и лечения ПН в комплекс патогенетической терапии были включены препараты «Глутаргин» и «Флебодиа 600».

Подгруппу В составили пациентки, которые получали стандартный комплекс патогенетической терапии.

Результаты исследований показали, что на фоне традиционной патогенетической терапии не отмечалось статистически достоверного увеличения концентрации продуктов оксида азота. В то же время использование разработанного способа терапии способствовало увеличению концентрации его метаболитов в группе 2 в 2 раза во 2 триместре и в 18 раз – в 3 триместре по сравнению с подгруппой 2, в которой концентрация увеличилась в 1,3 раза во 2 и в 1,4 раза – в 3 триместрах, но оставалась достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группе 3 с реализацией резус-конфликта концентрация конечных метаболитов оксида азота увеличилась в 2,3 раза во 2 и 3 триместрах. В подгруппах, в которых применялась стандартная терапия, его концентрация достоверно не отличалась до и после лечения, т.е. увеличилась лишь в 1,2 раза во 2 и в 1,3 раза в 3 триместрах и оставалась достоверно меньше, чем в контрольной группе при тенденции к снижению концентрации эндотелина-1 на фоне проводимого лечения.

После курса традиционной терапии у женщин группы 2 отмечалось снижение уровня эндотелина в 1,2 раза, после курса усовершенствованной терапии – в 1,7 раза и достигало значений контроля.

В подгруппах группы 3, в которых использовалась стандартная терапия, содержание эндотелина-1 увеличилось в 1,1 раза, а при разработанном комплексе терапии – в 1,7 раза и достигло уровня контроля.

На фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий наблюдалось уменьшение в крови фактора Виллибрандта (ФВ), а при включении в комплекс лечения донаторов оксида азота, ангиопротекторов и венотоников уровень ФВ достоверно снижался и оставался в пределах физиологической нормы.

Таким образом, резус-принадлежность крови беременной не является фактором, влияющим на уровень ФВ, в то же время при развитии изоиммунизации отмечается его достоверное увеличение.

Эти данные согласуются с клиническими результатами. Так, в группе женщин с реализацией резус-конфликта на фоне разработанной терапии наблюдались снижение частоты ПН в 1,6 раза, преждевременных родов, а также тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных и увеличение частоты легких форм заболевания.

Учитывая выявленное снижение уровня эстриола, в комплексную терапию мы включили криоконсервированную плацентарную ткань человека, которая является источником эндогенных гормонов и не оказывает негативного влияния на состояние плода, в то время как использование синтетического эстрогена может привести к нарушению полового дифференцирования мозга плода и дальнейшему развитию половых девиаций [9].

Пациентки групп 2 и 3 были распределены на подгруппы: 1 – сочетание неспецифической десенсибилизирующей терапии с ККПТ, 2 – проведение только десенсибилизирующей терапии.

У беременных группы 2 отмечалось снижение уровня эстриола и плацентарного лактогена в крови по сравнению с контрольными показателями, особенно в сроки беременности до 12 недель. Однако у женщин подгруппы 2, которые получали только курс неспецифической стандартной терапии, снижение уровня эстриола и плацентарного лактогена в крови наблюдалось в течение всего периода гестации.

У беременных подгруппы 1, которые получали ККПТ, в 59 раз повышался уровень эстриола на ранних сроках беременности и до 40 недель гестации увеличивался до контрольных показателей, в подгруппе 2 его концентрация возросла в 49 раз.

На фоне введения ККПТ также увеличивался в 17 раз уровень плацентарного лактогена к 40–й неделе беременности. Хотя уровень этого гормона у женщин подгруппы 2 увеличился также в 17 раз, он не достиг величин, сопоставимых с контролем (табл. 4).

У беременных подгруппы 1 на фоне введения ККПТ существенно снизилось количество таких осложнений как ПН (1,8 раза), преэклампсии (1,4 раза), отсутствовала угроза прерывания беременности. При традиционном курсе неспецифической десенсибилизирующей терапии частота осложнений беременности достоверно не изменилась.

Необходимо отметить, что, хотя темп повышения уровня эстриола у беременных подгруппы 1 сохранялся, общий уровень гормонов в течение всей беременности оставался пониженным. Дефицит эстриола в ранние сроки независимо от проводимой терапии колебался от 12 до 17%. На фоне введения ККПТ темп повышения уровня эстриола увеличился в 59 раз, что привело к компенсации его первичного дефицита и увеличению концентрации доконтрольных величин.

Т а б л и ц а 4. Содержание плацентарного лактогена ($M \pm m$) (мг/мл) в крови беременных

Группы	Содержание плацентарного лактогена в разные сроки беременности, недели				
	до 12	13–20	21–28	29–35	36–40
1 (n=30)	0,64±0,24	2,16±0,66	4,93±1,04	7,56±0,39	9,61±0,26
2А (n=27)	0,56±0,24	1,99±0,69	4,48±0,43	7,89±0,26	9,49±0,79
2В (n=108)	0,51±0,22	1,96±0,64	3,90±0,10	7,68±0,14	8,88±0,81
П3А (n=29)	0,40±0,21	1,94±0,51	4,13±0,03	7,81±0,98	8,94±0,12
П3В (n=14)	0,31±0,25	0,90±0,57	2,55±0,73	5,50±1,01	7,65±0,96
P_{1-2A}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
P_{1-2B}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
P_{1-3A}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
P_{1-3B}	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,05$
P_{21-3B}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
P_{3A-3B}	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$

Примечание: P – коэффициент достоверности.

В группе беременных на фоне резус-иммунизации (группа 3) были отмечены достоверно более низкие значения содержания эстриола (в 1,4–1,9 раза) и плацентарного лактогена (в 1,6–1,7 раза), чем в контрольной группе. У беременных подгруппы 2 группы 3 (стандартная десенсибилизирующая терапия) уровень эстриола по сравнению с ранними сроками и до родов увеличился в 70 раз, а уровень плацентарного лактогена – в 22 раза, но данные показатели оставались достоверно более низкими по сравнению с контролем. У

беременных подгруппы 1 также существенно повысился уровень этих гормонов и он достоверно не отличался от контрольного.

Введение ККПТ оказывало положительное влияние не только на гормонообразующую функцию плаценты, но и на внутриутробное состояние плода, а также стабилизацию течения беременности на фоне изоиммунизации путем прекращения, а в некоторых случаях уменьшения объема фетоматеринской трансфузии. Стандартный комплекс неспецифической десенсибилизирующей терапии не оказывал влияния на величину изоиммунных АТ и объем фетоматеринской трансфузии. У беременных подгруппы 2 увеличилось среднее значение фетального гемоглобина в 4 раза, что свидетельствовало об отсутствии десенсибилизирующего действия примененного лечения. Среди новорожденных отсутствовали тяжелые формы ГБН, 25% детей родились без ее признаков.

Таким образом, в группах пациенток на фоне изоиммунизации нами отмечены более низкое содержание эстриола и плацентарного лактогена в течение всего периода беременности. При использовании ККПТ наблюдалось статистически достоверное их увеличение. Сочетание традиционного комплексного лечения с тканевой терапией способствовало значительному снижению частоты тяжелых форм ГБН и показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Профилактика ГБН с помощью анти-D-иммуноглобулина проводится с целью остановки первичного иммунизирующего стимула. В зависимости от методического подхода к его профилактике беременные группы 2 были разделены на 2 подгруппы. Пациенткам подгруппы 1 специфическая десенсибилизация проводилась однократным введением одной дозы препарата в сроки 28 недель гестации. Пациенткам подгруппы 2 десенсибилизирующая терапия заключалась во введении анти-D-иммуноглобулина, расчет проводился индивидуально с учетом величины фетоматеринской трансфузии. Частота таких осложнений, как ПН, угроза прерывания беременности, анемия, преэклампсия, внутриутробная инфекция достоверно не отличалась в обеих группах.

Маркером эффективности при ИН является показатель проницаемости плацентарного комплекса, т.е. наличие фетального гемоглобина в крови беременных женщин (табл. 5).

В группе женщин с физиологическим течением беременности средний показатель HbF составлял $0,06 \pm 0,11\%$ в ранние сроки беременности и до $0,35 \pm 0,30\%$ в 21–28 недель, что соответствует

незначительной по объему фетоматеринской геморрагии (в среднем <50 мл) и свидетельствует о благоприятном течении беременности у этого контингента женщин.

Наиболее высокие цифры НвF установлены в группах беременных с реализацией резус-конфликта. У беременных группы 3 подгруппы 2 отмечена четкая закономерность, заключающаяся в увеличении среднего показателя НвF, что свидетельствует о значительном уровне фетоматеринской трансфузии. Этот показатель остается стабильно высоким, начиная со второго триместра беременности и до ее завершения (от $0,80 \pm 0,39\%$ в 13–20 недель до $1,15 \pm 0,35\%$ в 36–40 недель).

У беременных группы 3 подгруппы 2 в ранние сроки беременности отмечалось более низкое среднее значение НвF ($0,17 \pm 0,18\%$). Однако с 13-й недели этот показатель значительно увеличивался по сравнению с контролем. Вследствие нормализации плацентарного комплекса стабилизировалось внутриутробное состояние плода, улучшился маточно-плацентарный кровоток, уменьшились, а в некоторых случаях прекратились начавшиеся фетоматеринские геморрагии.

Преимуществом использования ККПТ является отсутствие кумулятивного и анафилактического действия, привыкания, гистаминоподобного эффекта. Кроме того, криоконсервированная ткань плаценты не снижает антитоксическую функцию печени и является апирогенным веществом, эффективно снижая титр АТ (рис. 1).

Т а б л и ц а 5. Содержание фетального гемоглобина (НвF, %) в крови беременных ($M \pm m$)

Группы	Содержание НвF в разные сроки беременности, недели				
	До 12	13–20	21–28	29–35	36–40
I (n=30)	$0,06 \pm 0,11$	$0,12 \pm 0,11$	$0,35 \pm 0,30$	$0,31 \pm 0,30$	$0,20 \pm 0,15$
3А (n=29)	$0,17 \pm 0,18$	$0,68 \pm 0,31$	$0,63 \pm 0,28$	$0,46 \pm 0,20$	$0,29 \pm 0,11$
3В (n=14)	$0,27 \pm 0,28$	$0,80 \pm 0,39$	$1,18 \pm 0,35$	$1,25 \pm 0,36$	$1,15 \pm 0,35$
P_{1-3A}	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
P_{1-3B}	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

P_{3A-3B}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$
-------------	------------	------------	------------	------------	------------

Примечание: P – коэффициент достоверности.

Исследование титра антирезус-АТ после введения ККПТ показало, что у 7 беременных подгруппы 1 снизился титр на 2–4 разведения, а у 8 женщин этой же подгруппы титр оставался стабильным и у одной отмечалось незначительное его повышение.

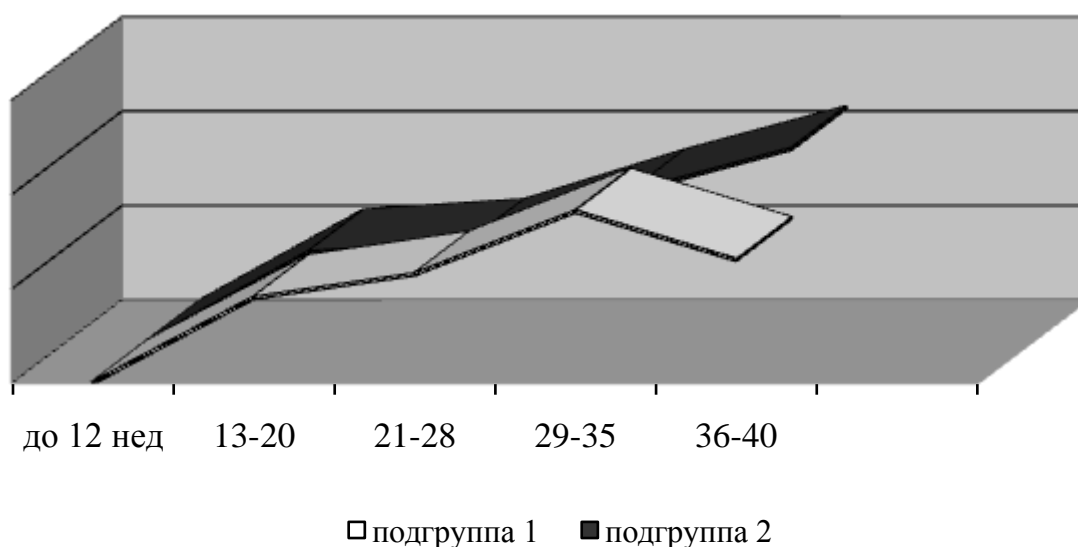


Рис. 1. Титр антирезус-АТ беременных группы 3.

Использование ККПТ способствует плавному снижению титра иммунных антител, изменению значений HbF, что свидетельствует об уменьшении фетоматеринской трансфузии, улучшении деятельности всего фетоплацентарного комплекса и оптимизации состояния внутриутробного плода (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Исходы беременности и родов женщин клинической группы 3 ($M \pm m$)

Группа	Исходы беременности и родов			
	Срочные роды	Преждевременные	КС (из них в сроке 36–37 недель)	Самопроизвольные

		роды		аборты в поздние сроки
1 (n=30)	28 (93,3 %)	2 (6,6 %)	2 (0)6,6 % (0 %)	
2A(n=29)	27 (93,1 %)	2 (6,9 %)	3 (10,3 %)	
3B(n=14)	9 (64,3 %)	3 (21,4 %)	2 (1)14,2 % (33,3 %)	2 (4,7 %)
P_{1-3A}	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$
P_{1-3B}	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$
P_{3A-3B}	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$

Примечание: P – коэффициент достоверности; КС – кесарево сечение.

Анализ клинических данных показал, что результаты исходов родов женщин, которым в комплексную терапию была включена ККПТ, и женщин с физиологически протекающей беременностью достоверно не отличались.

Поскольку состояние новорожденных зависит от тяжести течения гемолитической болезни новорожденных была изучена ее структура в зависимости от вида проводимой терапии (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Структура ГБН у беременных клинической группы 3 (M±m)

Группа	Доношенные новорожденные			Недоношенные новорожденные		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень.
3A(n=29)	8 (72,7%)	3 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3B(n=14)	3 (37,3%)	3 (37,3%)	1 (25,4%)	0 (0,0%)	1 (50%)	1 (50%)
P_{3A-3B}	$P < 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

Примечание: P – коэффициент достоверности.

При анализе средних показателей HbF и среднего значения фетоматеринской трансфузии, проведенном после специфической десенсибилизирующей терапии, выявлено следующее.

В подгруппе, в которой подбор дозы иммуноглобулина осуществлялся индивидуально, наблюдалась четкая тенденция к его снижению через 24, 48 и 72 ч после введения препарата ($0,65 \pm 0,33$; $0,29 \pm 0,23$ и $0,045 \pm 0,08\%$ соответственно). Также наблюдалось достоверное уменьшение среднего объема фетоматеринской трансфузии через 24, 48 и 72 ч после введения иммуноглобулина ($33,75 \pm 0,39$; $15,85 \pm 0,75$ и $2,00 \pm 0,05$ мл соответственно).

При использовании стандартного подхода для профилактики резус-гемолитической болезни перечисленные показатели оставались без изменений.

В результате специфической десенсибилизирующей терапии, основанной на индивидуальной коррекции дозами иммуноглобулина, снизились цифры фетального гемоглобина в 22 раза, а в подгруппе, в которой был использован стандартный подход, только в 1,4 раза; объем фетоматеринской трансфузии уменьшился в 26 раз в подгруппе 2 и в 1,3 раза в подгруппе 1. Усовершенствованный метод специфической профилактики способствовал снижению числа преждевременных родов до 5% в подгруппе 2, хотя в подгруппе 1 их частота составила 20,05% (в контроле – 6,6%).

Перинатальные данные в этих группах также свидетельствуют о необходимости расчета индивидуальных доз иммуноглобулина. Так, у детей женщин подгруппы 2, которые родились с резус-положительным типом, только 4,4% были недоношенными, а в группе 1 – 18,6%, при этом у новорожденных подгруппы 2 отмечены только легкие формы ГБН (66,6% и 33,3% соответственно). Среди доношенных новорожденных без признаков ГБН в подгруппе 1 было 5 детей и в подгруппе 2 – 31 ребенок. При этом в подгруппе 2 преобладали легкие и средние формы ГБН (79,4% и 20,65%), а в подгруппе 1 частота тяжелых форм ГБН оставалась значительной (20,0%).

Результаты проведенных исследований позволяют представить патогенез развития перинатальных осложнений в виде замкнутого круга: ПН ухудшает условия развития плода, а иммунная плацента, которая формируется при изоиммунной несовместимости, способствует развитию ПН.

При сочетании традиционной комплексной терапии с ККПТ наблюдается значительное уменьшение количества тяжелых форм ГБН. В наших наблюдениях не было ни одного случая ante- и постнатальной гибели плодов (новорожденных) от гемолитической болезни.

Таким образом, положительное влияние ККПТ на течение беременности, а также на состояние новорожденных позволяет значительно снизить показатели перинатальной заболеваемости. Полученные данные подтверждают эффективность подкожного введения ККПТ в комплексной десенсибилизирующей терапии при изоиммунизации беременных.

ГЛАВА 10

ГОРМОНАЛЬНО-ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРОЦЕССА ДОРОДОВОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Основными причинами перинатальных потерь, родового травматизма, маточных кровотечений являются аномалии родовой деятельности (АРД). Повышение частоты этой патологии от 7–8 до 33% за последние десятилетия [1–3] обусловлено увеличением количества оперативных родоразрешений [3, 4], при этом показатели перинатальной заболеваемости и смертности снижаются, но, к сожалению, достаточно медленно [4–6].

Патогенез АРД заключается в нарушении функции центральной нервной (ЦНС) и стресс-ассоциированной систем, отсутствии кооперации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неадекватной эндокринной функции фетоплацентарного комплекса (ФПК). Истощение компенсаторно-адаптационных механизмов в последующем приводит к полигландулярной недостаточности, дезинтеграции функциональных связей между миоцитами, сосудами и экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ), ухудшению маточно-плацентарного кровообращения, повреждению рецепторного аппарата матки и интимных биохимических процессов [1, 2, 4, 7–9].

Необходимым условием физиологического течения родового акта является биологическая готовность (БГ) организма беременной и ФПК к родам, которая формируется в последние недели гестации за счет перестройки нейроиммуно-эндокринных (НИЭ) взаимоотношений в системе мать–плацента–плод. В последнее время результаты экспериментальных и клинических исследований значительно расширили представление об инициации и регуляции родового акта. Определена роль множества эндогенных иммуномодуляторов (цитокинов), в частности интерлейкинов (ИЛ), которые представляют собой паракринные факторы, влияющие на секрецию гормонов и нейропептидов, активность ферментов и белков-мессенджеров, они регулируют состояние микроциркуляторного русла путем создания баланса между эндотелином и простациклином, обеспечивают реализацию генетически детерминированной программы по запросу «ситуации» [10–13]. Локальное влияние ИЛ-1 β и ИЛ-8 на ЭЦМ шейки матки (ШМ)

способствует деградации ее коллагенового каркаса, повышению гидрофильности ткани и созданию сосудистых лакун, которые являются субстратом ее созревания и необходимы для полноценной биомеханической работы матки при схватках [14–17].

Дисбаланс НИЭ взаимоотношений в результате функциональной и органической патологии, наследственной склонности потенцируется беременностью [12, 13, 16, 17, 19, 22] и приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности (ФПН), которая мешает адекватно «развернуть» генетически детерминированную программу дородовой перестройки в конце гестации [2, 4–7, 10, 17].

Нарушение процесса дородовой перестройки клинически манифестируется низкой биологической готовностью к родам (незрелой ШМ), которая может дополняться симптомокомплексом патологического прелиминарного периода (ППП), представляющего собой реакцию системы мать–ФПК, направленную на развитие родовой деятельности при отсутствии биологической готовности к ней [2, 6, 8, 16, 18]. Роды, которые начались на фоне незрелой ШМ, в 76% случаев осложняются преждевременным отхождением вод, 28% – АД, 2% – перинатальными заболеваниями [6]. Несмотря на большое количество исследовательских работ по изучению АД и состояний, связанных с недостаточной БГ к родам, многие аспекты этой проблемы далеки от решения.

Арсенал современных средств дородовой подготовки (ДП) не всегда позволяет добиться желаемого эффекта, поскольку воздействие на конкретную «точку приложения» (в основном ШМ) в условиях скрытой ФПН зачастую не устраняет имеющиеся нарушения. Осложнения в результате применения этих методов могут негативно влиять на организм матери и плода, снижая их адаптационные возможности. Этим объясняется актуальность изучения влияния тканевой терапии с использованием препарата криоконсервированной плацентной ткани (КПТ) на дородовую перестройку при низкой БГ женщины к родам (как при наличии патологического прелиминарного периода, так и в его отсутствие).

Благодаря достижениям в сфере медико-биологических наук, в частности криобиологии и криомедицины, появилась возможность применения тканевых препаратов для лечения различных заболеваний.

На базе проведенных в Институте проблем криобиологии и

криомедицины НАН Украины исследований при непосредственном участии ГП «Межведомственный научный центр криобиологии и криомедицины НАН, АМН и МОЗ Украины» была разработана программа криоконсервирования фрагментов плацентарной ткани, обеспечивающая ее длительное хранение в жидком азоте, а также проведено клиническое испытание ее эффективности.

Результатом работы ученых было создание препарата «Платекс–плацентарный», получивший государственную регистрацию как медицинский иммунобиологический препарат. Преимущество препарата заключается в сохранении содержащихся в нем биологически активных веществ, которые не разрушаются при низких температурах. Длительное хранение препарата позволяет осуществить его тщательную проверку для обеспечения безопасности женщины. Согласно данным литературы в препарате в большом количестве содержатся биологически активные вещества, в том числе гормоны, факторы роста, оказывающие непосредственное влияние на организм беременной [23].

На основании изложенного были определены основные задачи настоящего исследования:

- определить содержание гормонов (прогестерона, эстрадиола, кортизола) в сыворотке крови беременной с недостаточной БГ к родам, включая ППП, и содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8) в шеечно-влагалищной слизи (ШВС);

- определить внутриутробное состояние плода у беременных с нарушениями процесса дородовой перестройки и его связь с послеродовым содержанием β -эндорфина в пуповинной крови. Исследовать влияние нарушенной дородовой перестройки на психоэмоциональную сферу беременной;

- провести морфологическое и иммуногистохимическое исследование последа для определения уровня межклеточной кооперации;

- выделить основные клинические варианты нарушения процесса дородовой перестройки, при которых целесообразно применение препарата КПТ, для повышения эффективности ДП беременной; провести сравнительный анализ эффективности предлагаемого метода и традиционной медикаментозной терапии;

- определить влияние препарата «Платекс–плацентарный» на содержание гормонов и локальный цитокиновый профиль, внутриутробное состояние плода, включая послеродовое: оценить

содержание β -эндорфина в пуповинной крови; провести морфологическое и иммуногистохимическое исследование последа;

- разработать методику ДП с использованием криоконсервированного препарата и выбрать наиболее эффективную тактику ведения беременных с недостаточной БГ к родам или патологическим прелиминарным периодом.

Проведено комплексное углубленное обследование 175 беременных со сроком гестации от 38 до 42 недель. Основную группу составили 150 женщин с низкой БГ к родам, у которых зрелость шейки матки по шкале Bishop (ИБ) оценивалась < 4 баллов. Из них у 87 беременных (58%) отсутствовали симптомы ППП (подгруппа 1), а у 63 (42%) регистрировалась классическая картина ППП (подгруппа 2). В зависимости от способа ДП обе подгруппы дополнительно были разделены следующим образом:

- 1А – 30 беременных (20%), получавших эстрогены (Э) по схеме, которая использовалась в рутинном порядке с целью дородовой подготовки (в 2003 г. схема была отменена Приказом МОЗ Украины как патогенетически необоснованная по результатам многоцентровых исследований; наша работа была начата в 1999 г., поэтому полученные данные были использованы для сравнения);

- 1В – интрацервикальное введение препидил-геля (ПГ) 30 беременным (20%);

- 1С – применение КПТ 27 беременным (18%);

- 2А – лечение ППП с использованием спазмолитиков, транквилизаторов, обезболивающих медикаментов (20%);

- 2В – медикаментозное лечение ППП у 30 беременных и применение криоконсервированной плацентарной ткани 33 беременным (22%).

Контрольную группу составили 25 женщин с достаточной БГ к родам со сроками гестации 38–41 недели при зрелой или созревающей ШМ (ИБ > 6 баллов).

Обследование беременной включало общеклинические, лабораторные, инструментальные и специальные методы. Выясняли жалобы, собирали анамнез, оценивали степень БГ к родам (ИБ, окситоциновый тест, амниоскопия, ультразвуковое исследование с детальной биометрией плода, плацентографией, определением биофизического профиля по Manning), выявляли психоэмоциональное состояние с помощью шкалы личностной и реактивной тревоги Спилбергера-Ханина (1979), регистрировали

болевым синдром с помощью теста МОРБО (Р.А. Дуринян, 1983) и графического чертежа профиля боли. Определяли содержание некоторых гормонов в сыворотке крови (эстрадиола, прогестерона, кортизола) и пептидов (ИЛ-1 β , ИЛ-8 в ШВС, β -эндорфина в пуповинной крови) иммуноферментным и радиоиммунологическим методами.

Диагноз АРД устанавливали на основании результатов гистерографических исследований (динамоутерометр ДУ-3), состояние плода оценивали по данным КТГ.

Проводили морфологическое исследование плаценты с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван-Гизон, Маллори, мукополисахариды идентифицировали PAS-реакцией с контролем амилазой, плазматическое пропитывание – реакцией Рего. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах непрямым методом Кунса, дифференцирование иммунокомпетентных клеток (ИКК) – с помощью моноклональных антител к разным типам клеток, в том числе и к ИКК-продуцентам ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, факторам некроза опухоли в α -изоформе (ФНП- β). Коллагены II, III, IV типов, экспрессию эндотелина определяли также с помощью соответствующих моноклональных антител. Препараты изучали под люминесцентным микроскопом МЛ-2, интенсивность свечения определяли на микрофлюориметре ФЭУ-35, а относительные объемы некоторых структурных компонентов плаценты – с помощью микроскопа «Olympus» с программным обеспечением.

Подкожное введение КПТ выполняли по стандартной методике согласно методическим рекомендациям из Института проблемы криобиологии и криомедицины НАН Украины [25].

Результаты всех исследований статистически обрабатывали с помощью стандартного пакета статистического анализа Microsoft Excel 2000 и параметрических методов анализа. Достоверность разницы в группах сравнения определяли по таблице Стьюдента, при этом учитывали только достоверные результаты ($p < 0,05$).

При анализе клинического материала было отмечено нарушение процесса дородовой перестройки у юных и взрослых беременных, рожаящих впервые (18,5 и 15,3%), повторнобеременных, рожаящих впервые (27,3%), служащих и студенток (21,3 и 30,7%, соответственно).

Неблагоприятные профессиональные факторы (спортивные

нагрузки, работа за компьютером и при искусственном освещении, ночные смены, нервно-психическая нагрузка у женщин, занимающих руководящие должности), проживание в условиях большого промышленного города (77,5% женщин основной группы), вредные привычки и неправильный образ жизни (гиподинамия, нарушение режима отдыха), негативно влияют на структуру гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса, стресс-ассоциированную сферу, что приводит к неадекватному реагированию на требования беременности к гомеостазу.

Выявленные в анамнезе острые и хронические инфекционные и аллергические заболевания (76%), вегетативно-сосудистая дистония (12,7%), ожирение (16%), патология щитовидной железы (18,7%), слабой и средней степени миопии (10,7%), варикозная болезнь (15,3%) можно расценить как негативные факторы при становлении репродуктивной сферы. Это подтверждается высокой частотой в основной группе беременных позднего менархе, нарушений менструального цикла (20,7%), признаков инфантилизма и интерсексуальности, андроидноподобного телосложения, гирсутизма (8,7%). Выявлен обремененный гинекологический (склерокистоз яичников, кисты и опухоли гениталий, эндометриоз, псевдоэрозия ШМ – 40,6% и акушерский (искусственные и самопроизвольные выкидыши – 32,7%, осложнение предыдущих родов – 80,3% среди женщин с повторными родами) анамнез, который также свидетельствует о неблагоприятном фоне для развития беременности.

Осложненное течение беременности было у 79,3% женщин основной группы: анемия – (48,7%), угроза прерывания беременности (59,3%), поздний гестоз (20%), иммуноконфликт (30,7%), ФПН (25,3%), патологическое увеличение веса (16,7%), что негативно влияло на состояние ФПК.

О достаточной БГ к родам в контрольной группе женщин свидетельствовали зрелая ШМ (ИБ – $8,6 \pm 0,19$ баллов), позитивный окситоциновый тест (92%).

Состояние плода признано удовлетворительным по результатам исследования биофизического профиля ($8,8 \pm 0,7$ баллов по Manning, нестрессовый тест был реактивный у всех женщин) и стрессового теста, в течение которого оценка КТГ по Fisher составляла $8,6 \pm 0,4$ баллов. В группе не зарегистрированы случаи превышения порога высокой личностной и реактивной тревожности (>35 баллов по шкале Спилбергера-Ханина). Результаты гормональных исследований

(табл. 1) соответствовали данным литературы о средне-физиологических показателях беременной перед родами (Г.М. Савельева, 2000). Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-8 в ШВС в дальнейшем использовалось нами как физиологический ориентир (табл. 1).

У всех женщин основной группы обнаружена незрелая ШМ (ИБ – $2,89 \pm 0,39$ баллов). Окситоциновый тест в подгруппе 1 был негативным у 33,6% и слабоположительным (в подгруппе 2 тест не проводился из-за высокого базального тонуса $19,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.). Для данной группы были характерны компенсированный дистресс плода (биофизический профиль в среднем составлял $6,7 \pm 0,4$ по сравнению с группой контроля), снижение variability ритма (частота осцилляций $4,1 \pm 0,5$ /мин, их амплитуда $5,1 \pm 0,6$ уд./мин), амплитуда и частота акцелераций ($14,4 \pm 1,2$ уд./мин; $3,3 \pm 0,4$ за 30 мин), появление одиночных децелераций глубиной $20,1 \pm 0,6$ уд./мин и длительностью $12,2 \pm 0,8$ с.

Нестрессовый тест был ареактивным в 7,3% случаев; у 62% беременных при записи КТГ регистрировались эпизоды монотонности ритма. Стрессовый тест был положительным в 14% при оценке по Fisher ($6,8 \pm 0,5$ баллов). Такое состояние плода является результатом ФПН и подтверждает связь между дистрессом плода и нарушениями процесса дородовой перестройки, при которой необходимо совместное функционирование структур триады мать–плацента–плод [2, 4–7, 26].

Кроме того, у беременных с ППП выявлен высокий уровень личностной ($48,7 \pm 1,2$ баллов) и реактивной ($53,7 \pm 2,1$ баллов) тревожности, что превышало порог на 15% у 82,5% пациенток.

Недостаточная БГ без проявлений ППП (подгруппа 1) характеризовалась снижением уровня эстрадиола по сравнению с контролем (табл. 1) и практически в 1,5 раза – кортизола, что свидетельствует о дисфункции ФПК и стресс-реализирующих звеньях НИЭ сферы матери и плода. Уровень прогестерона был несколько выше, чем в контроле, но эта разница была недостоверной.

В случае ППП картина была несколько иной: на фоне аналогичного уменьшения содержания эстрадиола и 2,5 раза – кортизола зафиксировано снижение в 1,5 раза уровня прогестерона, что объясняет связь между ППП и дискоординированной родовой деятельностью (ДРД), для которой характерны изменения распределения α -, β -адренорецепторов, зависящие от соотношения

эстрадиол/прогестерон [4]. По сравнению с контрольной группой. У женщин контрольной группы по сравнению с основной содержание ИЛ-1 β и ИЛ-8 в ШВС было в 2 раз ниже, что свидетельствует о связи НИЭ взаимоотношений с биохимическим субстратом процесса созревания ШМ.

Т а б л и ц а 1. Содержание перед родами некоторых гормонов в крови, цитокинов в шейно-влагалишной слизи у беременных с адекватной и низкой биологической готовностью (M \pm m)

Показатели	Группы		
	контрольная (n=25)	основная	
		Низкая БГ без ППП (n=87)	ППП (n=63)
Эстрадиол, нг/мл	26,4 \pm 0, 45	20,4 \pm 0,8 1*	18,6 \pm 0,6 3*
Прогестеро н, нг/мл	129,1 \pm 4 ,09	139,7 \pm 2, 83	79,9 \pm 7,0 1*^
Кортизол, нмоль/л	566,3 \pm 2 7,35	338,6 \pm 28 ,5*	250,3 \pm 29 ,8*^
Цитокины (ШВС)			
ИЛ-1 β , пг/мл	198,7 \pm 8 ,57	105,2 \pm 7, 5*	93,7 \pm 8,9 3*
ИЛ-8, пг/мл	3125,3 \pm 149,3	1653,2 \pm 1 62,7*	1280,7 \pm 1 97,5*

Примечания:* – p<0,05 по сравнению с контролем; ^ – p<0,05

по сравнению основной
группой

Анализ результатов предложенной схемы ДП показал, что использование КПТ сокращает длительность ДП с $5,8 \pm 0,7$ (только Э) до $2,6 \pm 0,4$ суток, что достоверно не отличается от длительности ДП с применением ПГ-геля ($2,5 \pm 0,9$ суток). Это сочеталось с наиболее высоким процентом эффективности: 81,5% в случае тканевой терапии, 30% при использовании Э, 76,25% – при введении ПГ-геля. Важно отметить и меньшее при проведении тканевой терапии количество таких осложнений ДП, как развитие ППП (1А – 20%, 1В – 26,7%, 1С – не зарегистрировано) и связанного с ППП преждевременного отхождения вод (56,7, 43,4, 14,8%, соответственно).

Наиболее выраженной динамика «дозревания» ШМ была при использовании препарата «Платекс–плацентарный»: разница между начальным ИБ и ИБ в процессе ДП в подгруппах 1С и 2В составляла $5,1 \pm 0,5$ и $4,7 \pm 0,3$ баллов соответственно, 1А и 2В – $1,4 \pm 0,78$ и $1,2 \pm 0,08$ баллов ($p < 0,05$ при сравнении подгрупп с применением КПТ, при введении ПГ-геля – $3,4 \pm 0,38$ балла. На фоне зрелой ШМ (ИБ ≥ 9) роды (спонтанные и индуцируемые) начались у 33,3% женщин, которым была введена КПТ, у 13,3% пациенток, которые получали Э, 20% – в случае введения ПГ-геля, на фоне недостаточно зрелой ШМ (ИБ 5–8 баллов) у 66,7; 50; 56,7% женщин данных групп, соответственно.

Необходимо отметить, что дозревание ШМ при использовании КПТ совмещалось со стойким исчезновением болевого синдрома у беременных с ППП (подгруппа 2) в 51,5% (против 36,7% в подгруппе 2А), а при его рецидиве в 36,4% случаев выраженность боли была незначительной, состоялась модуляция эмоционально поведенческой характеристики со смещением профиля боли в сторону «несущественного, малобеспокоящего» (по данным теста МОРБО). Соответственно снижался уровень реактивной тревожности ($30,1 \pm 2,04$ баллов против $45,9 \pm 1,6$ в подгруппе 2А), что достоверно свидетельствует о нормализующем действии плаценты на центры регуляции эмоциональной сферы. В подгруппе 2В базальный тонус приблизился к физиологическим пределам ($13,7 \pm 0,6$ мм рт.ст.), тогда как в подгруппе 2А он был недостаточным ($17,1 \pm 1,0$ мм рт. ст. по сравнению с подгруппой 2В).

Содержание эстрадиола в сыворотке крови увеличивалось при использовании всех методов ДП, однако оно достигло контрольных значений только при введении плацентарной ткани (подгруппы 1С и 2В, табл. 2) и ПГ-геля (подгруппа 1В). Ситуация с прогестероном была несколько иной. Его уровень несколько уменьшился в подгруппе 1С и достоверно увеличился в подгруппе 2В; тем самым при применении КПТ нормализовалось его содержание. В подгруппе 1В (ПГ-гель) уровень прогестерона достоверно уменьшился по сравнению с группой контроля, что, как выяснилось впоследствии, коррелировало с более частым возникновением дискоординированной родовой деятельности (ДРД), вероятно, вследствие искаженного распределения α -, β -адренорецепторов. В подгруппе 1А содержание прогестерона значительно не изменилось, а в подгруппе 2А оно оставалось сниженным по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Содержание кортизола в подгруппах 1А, 1В и 2А существенно не повысилось, как и прежде оно не соответствовало контрольному значению в отличие от подгрупп 1С и 2В, в которых при ДП оно увеличилось почти в 2 раза, но не отличалось от контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о большей готовности стресс-реализующего звена перед родами в случае применения КПТ.

Аналогичная ситуация наблюдалась и с локальным содержанием ИЛ-1 β , ИЛ-8 в ШВС (табл. 2) за исключением подгруппы 1В, в которой при применении ПГ-геля, как и КПТ, оно приближалось к значению контрольной группы. На основании полученных данных можно сделать вывод о напряженности процесса биохимической иммунореактивной перестройки ЭЦМ ШМ при использовании описанных методов дородовой подготовки.

Т а б л и ц а 2. Динамика изменений содержания гормонов в крови и цитокинов в шейно- влагалишной слизи в зависимости от методов дородовой подготовки ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппы основной группы	
		1 подгруппа (низкая БГ без ППП)

	1A (n=21)	1B (n=24)	1C (n=22)	2A (n=23)	2B (n=27)
Эстр адиол, нГ/мл	22,7 ±0,88*^	26,2± 1,04	25,8 ±0,92	23,1± 1,31*	25,1 ±1,22
Прог естерон, нГ/мл	136, 3±3,02	120,4 ±1,67*^	129, 2±4,32	96,7± 6,03*	124, 8±5,7
Корт изол, нМоль/л	357, 9±15,12*^	398,7 ±21,27*^	591, 52±18,91	332,4 ±31,61*	596, 0±20,5
Цито кины (ШВС)	–	–	–	–	–
ИЛ-1 β, пГ/мл	143, 9±8,79*^	196,3 ±12,48	213, 6±15,62	147,1 ±6,67*	206, 1±11,4
7 ИЛ-8, пГ/мл	1819 ,6±117,3* ^	3084, 1±138,6	3486 ,7±194,0	1835, 5±132,4*	336 8,8±199, 1

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппами 1А и 1В по отношению к подгруппе 1С; – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппами 2А и 2В.

В ходе сравнительного анализа влияния разных методов ДП на внутриутробное состояние плода установлены некоторые закономерности. При использовании КПТ стабилизировался биофизический профиль плода: общая оценка выросла до $8,4 \pm 0,3$ баллов (по сравнению с контролем), количество акцелераций увеличилось до $9,0 \pm 0,3$ за 30 мин, и их амплитуда составила $20,0 \pm 2,7$ мм рт. ст., а длительность – $34,4 \pm 2,8$ с, частота и амплитуда осцилляций были $16,8 \pm 1,5$ в мин, $14,8 \pm 1,6$ мм рт. ст., что свидетельствует об удовлетворительном состоянии плода. Нестрессовый тест у всех женщин, получавших тканевую терапию, регистрировался как реактивный, результаты стрессового теста в 83%

случаев свидетельствовали о достаточной компенсаторной возможности плода, оценка КТГ по Fisher составляла $8,6 \pm 0,23$ баллов.

У женщин подгрупп 1А, 1В и 2А эти показатели были менее положительными. Биофизический профиль оценен соответственно в $7,4 \pm 0,25$ (по сравнению с группой, в которой использовалась КПТ $7,8 \pm 0,4$ баллов). В 38,3 и 36%, соответственно, применение КТГ приводило к сохранению компенсаторного дистресса: частота осцилляций $10,9 \pm 0,8$ и $12,3 \pm 1,7$ в мин, их амплитуда $10,3 \pm 1,4$ и $12,4 \pm 2,1$ уд./мин, также в подгруппах 1А (лечение с помощью эстрогенов) и 2А (традиционное лечение) уступали значениям подгрупп 1С и 2В (пациенткам вводили криоконсервированную плаценту) частота, амплитуда и длительность акцелераций (соответственно $2,3 \pm 0,2$ за 30 мин, $15,7 \pm 2,3$ мм рт.ст., $26,2 \pm 1,5$ с). В подгруппе 1В эти параметры были сравнимы с контрольной группой и подгруппами 1С и 2В, в которых пациенткам вводили ткань плаценты, но на КТГ в подгруппе 1В сохранялись единичные децелерации, а в 23,3% регистрировалась монотонность ритма.

Нестрессовый тест был ареактивным у 8,3% беременных подгрупп 1А и 2А ($p < 0,05$ по сравнению с подгруппами 1С и 2В). Стрессовый тест был позитивным у 11,6% женщин подгрупп 1А и 2А и у 10% пациенток подгруппы 1В, слабопозитивным – у 26,7 и 23,3%, соответственно. Оценка КТГ почти не выросла в подгруппах 1А и 2А ($7,2 \pm 0,4$ баллов), а в подгруппе 1В оставалась достоверно меньше, чем в подгруппах 1С и 2В ($7,5 \pm 0,29$ баллов).

Таким образом, только в группах с введением КПТ состояние плода стабилизировалось на физиологическом уровне, что обеспечило возобновление инициации дородовой перестройки как структурной единицы системы мать–плацента–плод, а также улучшило прогноз состояния новорожденного.

Неосложненное течение родов было у 85% женщин подгрупп 1С и 2В, слабость родовой деятельности (СРД) регистрировалась у 8,3% женщин, а ДРД – у 5%, эффективность стандартной схемы родовозбуждения и родостимуляции составляла 80%, а лечения ДРД – 66,7%. В случае использования ПГ-геля неосложненное течение родов наблюдалось у 63,3% женщин, СРД установлена в 10% случаев, ДРД – в 16,6%, общая эффективность схемы родовозбуждения и родостимуляции и усиления родовой деятельности – в 64,3%, а лечение ДРД – в 33,3%. В подгруппах 1А и 2А неосложненные роды составляли 53,3%, СРД диагностировалась у

23,3% женщин, ДРД – у 15% всех случаев по сравнению с группой, в которой применяли КПТ, эффективность схемы родовозбуждения и родостимуляции составляла 28,3%, а лечение ДРД – 11,1%.

По данным КТГ у 83,3% рожениц, которым в целях ДП проводилась тканевая терапия, показатель сердечной деятельности плода составил 8–10 баллов.

Признаки прогрессирующей интранатальной гипоксии плода зафиксированы у 11,7% женщин подгрупп 1С и 2В и только в 3,3% из-за неэффективного консервативного лечения роды закончились кесаревым сечением. В подгруппах 1А и 2А прогрессирующая гипоксия плода наблюдалась в 25% случаев, поэтому 15% женщин было выполнено кесарево сечение, 3,3% – наложение полостных акушерских щипцов. В подгруппе 1В (ПГ-гель) частота прогрессирующей гипоксии плода превышала данный показатель в группах с применением препарата «Платекс–плацентарный» в 1,4 раза (16,7%), по этому поводу кесарево сечение выполнено 10% женщин этой подгруппы, еще в 3,3% случаев наложены полостные акушерские щипцы. В целом же частота кесаревого сечения в подгруппах 1А и 2А составила 16,7%, этот показатель снизился в группах с введением ПГ-геля – 13,3%, а также КПТ – 8,3%, в которых наложение полостных акушерских щипцов не выполнялось. При использовании КПТ также был ниже показатель общей длительности родов ($520,6 \pm 31,8$ мин в подгруппе 1С, $492,7 \pm 40,6$ мин в подгруппе 2В) и первого периода родов ($479,4 \pm 23,8$ мин и $467,3 \pm 32,2$ мин, соответственно), который отвечает значениям как группы контроля, так и подгруппы 1В ($549,7 \pm 36,1$ и $512,5 \pm 21,9$ мин, соответственно). В подгруппах 1А и 2А общая длительность родов ($693,4 \pm 59,9$ и $682,4 \pm 55,35$ мин) и первого периода родов ($648,4 \pm 40,3$ и $654,8 \pm 30,5$ мин) была значительно больше, чем в предыдущей подгруппе преимущественно за счет латентной фазы. В подгруппах 1А и 2А частота родового травматизма была наибольшей (51,7%), в подгруппе 1В она составляла 20%, данный показатель был несколько выше, чем при применении КПТ (18,3%) за счет разрывов шейки матки. Послеродовая кровопотеря была наибольшей в подгруппах 1А и 2А ($363,2 \pm 31,6$ и $301,7 \pm 41,2$ мл), превышая критический порог у 28,3% рожениц. В подгруппе 1В она составляла $244,8 \pm 35,7$ мл, в 26,7% случаев наблюдалась патологическая кровопотеря в результате таких осложнений, как гипотоническое кровотечение, нарушение отделения последа и его выделения, травмы родовых путей. В подгруппах 1С и

2В показатель кровопотери ($208,9 \pm 40,3$ и $209,4 \pm 34,6$ мл) достоверно не отличался от подгруппы 1В и контрольной группы. Количество поздних послеродовых осложнений при введении КПТ (8,3%) было меньше, чем при введении ПГ-геля (16,7%) и использовании эстрогена (21,7%).

У 55% новорожденных подгрупп 1А и 2А состояние оценено по шкале Апгар >7 баллов, тогда как в ПГ-группе при рождении оценку >7 баллов получили 66,7% младенцев, а в подгруппах 1С и 2В – 81,7%. В случае применения последнего метода ДП также была меньшей частота осложнений раннего неонатального периода (8,3% против 23,3 и 16,8% в случаях ДП с использованием Э и ПГ-геля).

Лучшая готовность стресс-лимитирующего звена НИЭ сферы плода также наблюдалась при использовании КПТ. Так, уровень β -эндорфина в пуповинной крови после родов в подгруппах 1С и 2В составлял $125,3 \pm 2,4$ пмоль/л, что соответствует показателям контрольной группы, даже иногда его превышая ($121,3 \pm 3,1$ пмоль/л). В ПГ-группе содержание β -эндорфина было ниже ($103,1 \pm 3,28$ пмоль/л), как и при использовании только Э ($90,7 \pm 3,7$ пмоль/л). Поскольку β -эндорфин отвечает за адаптацию плода к условиям родового акта (McLean, 1994), вполне объяснима корреляция его содержания с более высокими неонатальными показателями при использовании КПТ, возможно, за счёт особого баланса нейропептидов.

В ходе морфологического исследования плаценты установлено, что под воздействием КПТ изменение основных структурных компонентов плаценты, которые свидетельствуют о хронической ФПН, не успевает сформироваться. В отличие от морфологической картины группы контроля в основной группе была выраженной пролиферация эндотелия в сосудах ворсин, были просторными зоны фибриноидного некроза и склероза, что подтверждалось усилением синтеза коллагена I, III и IV типов в базальных мембранах. Стоит отметить, что при использовании тканевой терапии была больше выражена напряженность адаптационно-компенсаторных реакций в виде истончения синцитиотрофобласта, образования синцитиальных узелков и незрелой ворсины.

Однако в процессе иммуногистохимического исследования нами зафиксирована существенная разница между подгруппой с медикаментозным лечением ДП (подгруппы 1А, 1В, 2А) и при использовании КПТ (подгруппы 1С, 2В). В первом случае была

выражена лимфоцитарная инфильтрация, которая, как известно, свидетельствует о гипоксии, при этом в ее составе преобладали В-лимфоциты, Т-супрессоры, в результате чего хелперно-супрессорный индекс был ниже, чем в контрольной группе (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Относительное количество основных клонов ИКК в децидуальной оболочке плаценты (M±m)

Группа и подгруппа наблюдения	Клоны ИКК					
	С D4 ⁺	С D8 ⁺	С D4 ⁺ /C D8 ⁺	С D16 ⁺	С D22 ⁺	П родуце нты цитоки нов
Контроль ная (n=25)	4 6,0±5, 0	1 7,7±4, 0	2, 6±0,05	4, 0±0,4	19 ,0±2,5	1, 5±0,3
Традицио нная ДП (1А, 1В, 2А),(n=67)	3 9,0±4, 0	1 9,4±2, 0	2, 0±0,08 *^	3, 0±0,2*^	24 ,0±2,0* ^	0, 8±0,04* ^
ДП с применением КПТ (1С, 2В), (n=60)	4 7,0±6, 6	1 7,4±3, 0	2, 7±0,06	8, 0±0,9*	18 ,5±3,0	5, 0±0,9*

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с контролем; ^ – p<0,05 по сравнению с группой ДП (поле зрения x400, перечисление на 100 клеток).

Популяция естественных киллеров (НК) и макрофагов была незначительной, что свидетельствует о недостаточности местной активации клеточного иммунитета, необходимого для развития физиологической родовой деятельности [27]. Так, экспрессия эндотелина в сосудах плаценты была высокой (58,4±8,0 мкА) (рис.1),

что может ухудшать контакты эндотелия с иммунокомпетентными клетками и препятствовать последующей иммунореактивной перестройке с повышением синтеза противовоспалительных цитокинов, низкий уровень которых поддерживает баланс эндотелин/простаглинды в пользу первого. В результате ослабляется гемодинамическое участие маточно-плацентарного кровообращения в биомеханической функции матки при схватках [4, 8, 9, 26, 28]. Двойственность этой связи подтверждает низкий удельный вес популяции ИКК-продуцентов цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНП- β) по сравнению с группой контроля.

В случае тканевой терапии морфологические эквиваленты местной иммунной реакции проявлялись в изменении качественного состава лимфомакрофагальной инфильтрации (табл. 3), где превалирует Т-клеточное звено с хелперно-супрессорным индексом, близким к контрольному значению ($p>0,05$), как и популяции макрофагов и НК ($p>0,05$), тогда как продукция провоспалительных цитокинов даже превышает показатели группы контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о напряженности иммунной перестройки в репродуктивной сфере и ФПК.

Степень экспрессии эндотелина при применении КПТ ($37,9\pm 7,0$ мкА) приближалась к контрольным параметрам – $35,5\pm 7,0$ мкА (рис. 1), отражая удовлетворительное состояние маточно-плацентарного кровообращения и возможность эндотелиоцитов к адекватной связи с ИКК.

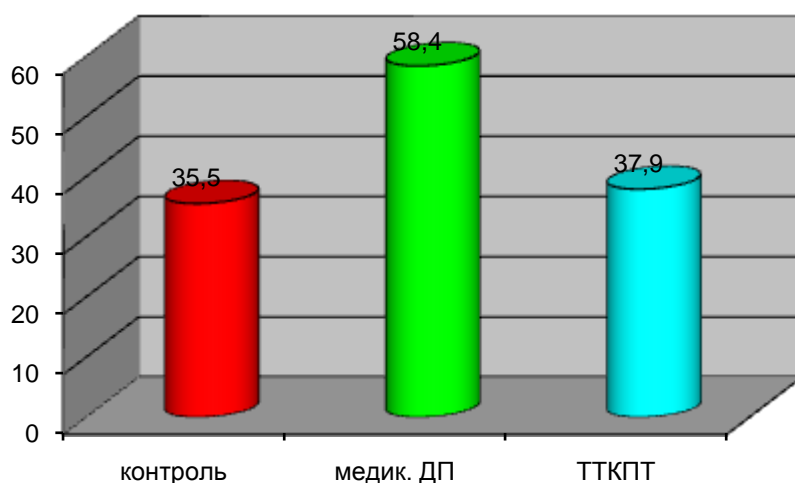


Рис. 1 Интенсивность свечения эндотелина в зависимости от метода ДП.

Таким образом, наши исследования доказали, что использование КПТ позволяет сократить длительность дородовой подготовки с $5,8 \pm 0,4$ до $2,6 \pm 0,8$ суток, улучшить ее качество, снизить частоту оперативных вмешательств по поводу прогрессирующей гипоксии плода и аномалий родовой деятельности, что улучшает перинатальные показатели, уменьшает процент и тяжесть родового травматизма и послеродовых осложнений. Полученные данные можно объяснить адекватной нормализацией нейроиммунно-эндокринных отношений под воздействием тканевой терапии, которая открывает широкие возможности для дородовой подготовки в акушерской практике.

Полученный эффект терапии с применением препарата «Платекс–плацентарный» при нарушениях механизма инициации и становления родовой деятельности можно трактовать следующим образом. Важно учитывать возможность воздействия КПТ, как тканевого стимулятора, на субстрат его ближайшего специфического влияния – глию, в которой отмечается усиление внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций уже в первые сутки с момента начала лечения в виде интенсификации синтеза и транспорта РНК и белков [3, 10, 13, 14]. Вероятно, это способствует ускорению темпов рекомбинационно-регенераторных процессов в ответ на деструктивное воздействие, т.е. КПТ играет роль синхронизатора, обеспечивающего выравнивание собственного ритма компенсаторно-восстановительных внутриклеточных реакций в системе мать–плацента–плод с ритмом повреждающего влияния гипоксии.

Полноценной адаптации к неблагоприятным условиям может способствовать и включение в ответ на применение криоконсервированной плаценты дублирующих механизмов, так как каждая популяция клеток способна выполнять различные функции в зависимости от поступающих сигналов. Кроме того, многочисленность внутриклеточных мессенджеров обычно обеспечивает динамичность пространственно-химической структуры плазматических мембран, регулируя в них количество и состав рецепторов, их аффинность в соответствии с гормонально-цитокинным профилем, который определяет величину ответа на медиатор. Молекулярные эффекты КПТ, по-видимому, реализуются в следующих направлениях: изменение компартиментализации веществ в клетке; функциональная активность ферментов и медиаторов;

синтез определенных гормонов, цитокинов путем влияния на экспрессию генома клеток.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

Патологический прелиминарный период характеризуется низким содержанием прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, что может обусловить слабость (I вариант) или дискоординацию (II вариант) родовой деятельности. Гормональные изменения при обоих вариантах родовой деятельности происходят на фоне низкого локального содержания интерлейкина-1 β и интерлейкина-8, которые отвечают за биохимическую перестройку матрикса шейки матки при ее созревании.

Недостаточная БГ проявляется в снижении содержания кортизола, как маркера стресс-реализующего звена, что коррелирует с проявлениями анте- и интранатального дистресса плода и низким содержанием β -эндорфина в пуповинной крови. Для плаценты женщин с нарушением БГ к родам характерно сочетание выраженных инволютивных и склеротических процессов с нарушением созревания ворсинчатого хориона на фоне умеренных адаптационно-компенсаторных реакций и местного иммунного статуса с преобладанием CD8⁺ и В-клеток, низким соотношением CD4⁺/CD8⁺, незначительной популяцией макрофагов и НК, недостаточной активацией провоспалительной цитокиновой системы.

Разработанный метод дородовой подготовки с использованием препарата криоконсервированной плацентарной ткани способствует снижению риска развития аномалий родовой деятельности.

Под воздействием биопрепарата у беременной с обоими вариантами недостаточной биологической готовности к родам происходит созревание шейки матки, которое сопровождается повышением уровня эстрадиола и кортизола в крови, ИЛ-1 β и ИЛ-8 в ШВС, улучшением внутриутробного состояния плода и его стресс-лимитирующей системы. При патологическом прелиминарном периоде отмечается нормализация уровня прогестерона и психоэмоционального состояния женщины, ослабляется болевой синдром.

Под воздействием описанного метода тканевой терапии изменения со стороны основных структурных компонентов плаценты не успевают сформироваться, но обнаруживаются морфологические эквиваленты местной иммунной реакции в виде изменений

качественного состава лимфомакрофагальной инфильтрации: превалирует Т-клеточное звено с высоким хелперно-супрессорным индексом, отмечается значительный удельный вес НК и макрофагов, а также высокий уровень активации провоспалительной цитокиновой системы. Степень экспрессии эндотелина приближается к физиологическому показателю, который свидетельствует о стабилизации эндотелин-продуцирующей функции эндотелиоцитов.

При проведении лечения препаратом плаценты снижается частота развития аномалий родовой деятельности, оперативных родоразрешений, отмечается лучшее состояние новорожденных и меньшее количество послеродовых осложнений.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АРД – аномалии родовой деятельности
- БГ – биологическая готовность
- ДП – дородовая подготовка
- ДРД – дискоординированная родовая деятельность
- Э – эстрогены
- ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс
- ИБ – индекс Бишопа (степень зрелости шейки матки по шкале Bishop в баллах)
- ИКК – иммунокомпетентные клетки
- ИЛ – интерлейкин
- КТГ – кардиотокография
- НИЭ – нейро-иммунно-эндокринные
- ПГ – простагландиновый гель
- ППП – патологический прелиминарный период
- СРД – слабость родовой деятельности
- ТТКПТ – криоконсервованная плацентарная ткань
- ФНП- α – фактор некроза опухоли в α -изоформе
- ФПК – фетоплацентарный комплекс
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ЦНС – центральная нервная система
- ШВС – шеечно-влагалищная слизь
- ШМ – шейка матки

ГЛАВА 11

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Актуальными проблемами современного здравоохранения Украины являются повышение рождаемости, снижение частоты заболеваемости с временной утратой трудоспособности, поскольку это имеет большое социально-экономическое значение.

Бесплодие в браке составляет от 10 до 30% [1], при этом на долю женского бесплодия приходится 47–87% [2]. Эндокринное бесплодие составляет 20–50% среди всех форм женского бесплодия [2].

Проблема повышения эффективности лечения эндокринного бесплодия решается в разных направлениях: синтез и внедрение в широкую клиническую практику аналогов [3] и антагонистов ГРГ [4, 5], новых препаратов ЧМГ («Метродин НР» и рек-ЧМГ) [6], развитие новых и совершенствование имеющихся микро-технологических процессов в программе ЭКО; изменение методов культивирования; модифицирование протоколов подготовки к ЭКО [7] и др. Положительные результаты лечения эндокринных форм женского бесплодия во многом связаны не только с достижением успешной овуляции, но и с состоянием маточных структур, в частности зрелостью и готовностью к имплантации эндометрия [8]. Поддержка процессов созревания структур эндометрия, оптимизация подготовки «окна имплантации», поддержка развития беременности на ранних сроках – важные этапы лечения эндокринного бесплодия у женщин.

Для лечения ановуляторного бесплодия у женщин используются консервативные и оперативные методы лечения, а также их различные комбинации. Выбор способа лечения зависит от формы заболевания, его сочетания с другими факторами, влияющими на

восстановление фертильности, а именно: наличием трубного бесплодия, эндометриоза, гиперпролактинемии [9, 10]. При эндокринном бесплодии нарушаются секреторные преобразования в эндометрии в результате нарушения продукции прогестерона, которое может быть следствием измененной центральной регуляции фолликулогенеза, овуляции и функции желтого тела, влияния стимуляции овуляции при различных формах эндокринного бесплодия и лечения по программе ЭКО [11, 12]. Кроме того, причиной неправильной трансформации эндометрия может быть нарушение рецепции гормонов в этой ткани [13].

При изучении данного вопроса одни авторы отмечают у больных с недостаточностью лютеиновой фазы снижение содержания рецепторов прогестерона в эндометрии [14], другие – его повышение [15] или сохранение в пределах нормы [16].

Количество рецепторов половых стероидов в органах-мишенях определяется характером и уровнем их секреции, а также гетерологичными гормональными влияниями (андрогены, пролактин и др.) и местными факторами (простагландины и др.).

Под нашим наблюдением находилось 90 пациенток с различными формами эндокринного бесплодия. Контрольную группу 1 составили здоровые женщины; группу 2 – пациентки с недостаточностью лютеиновой фазы (НФЛ) и ановуляциями; группу 3 – пациентки с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ).

Диагноз НЛФ чётко не определен, хотя известно, что это тип нарушения процесса овуляции, характеризующийся неполноценной функцией желтого тела и развитием на этом фоне нарушения секреторных преобразований в эндометрии, препятствующих имплантации яйцеклетки [17].

При обследовании женщин изучался анамнез, устанавливались время появления менархе, длительность и регулярность менструаций, воспалительные заболевания придатков матки.

Объективное обследование включало общий осмотр, общесоматическое и гинекологическое исследования, проведение общепринятых лабораторных методов исследования, электрокардиографию, флюорографию, определение группы крови АВ0 и Rh-принадлежности.

В качестве специальных методов обследования во II фазе менструального цикла проводилась гистеросальпингография с применением водорастворимых контрастных веществ.

Функцию яичников определяли по общепринятым тестам функциональной диагностики. Для изучения гормонального профиля организма проводили пофазное определение в сыворотке крови концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола с использованием иммуноферментного анализатора.

Для оценки функционального состояния эндометрия выполняли биопсийное исследование в виде «цуга» через все слои в стадии ранней секреции с последующим гистологическим исследованием.

Всем супружеским парам назначался тест-контакт спермы с цервикальной слизью для исключения ее иммунологической агрессии, а при подозрении на наличие антиспермальных антител в цервикальной слизи – реакция Изоджима и Фриберга.

После обследования и анализа полученных данных все пациентки были распределены на 3 клинические группы в зависимости от выявленной патологии, методов и подходов к проведению стимуляции овуляции (табл. 1).

Пациентки группы 1 (контрольной) имели двухфазный овуляторный менструальный цикл. Они наблюдались по поводу иммунологического бесплодия и патоспермии у супругов.

Все обследуемые женщины были молодого и среднего репродуктивного возраста от 22 до 37 лет ($28,7 \pm 1,2$ года). Длительность бесплодного брака составляла от 2 до 14 лет, (в среднем 5,5 лет).

У большинства пациенток менструация наступила в возрасте 12–14 лет. При статистической обработке данных средний возраст наступления менархе $13,2 \pm 0,3$ года, при этом наиболее ранний период наступления менархе отмечен в 10 лет, а самый поздний – в 17 лет. Установлено отставание в наступлении менархе на 12–18 месяцев, что, по-видимому, связано с тем, что исследуемые группы составили женщины с СПКЯ.

У женщин с нерегулярным циклом максимальная задержка была до 20–50 дней. Женщины с выраженными нарушениями менструальной функции в число исследуемых не включались, поскольку отбирались пациентки с преобладанием недостаточности лютеиновой фазы и стойкой ановуляцией.

Установлен высокий процент пациенток (53,3%) с первичным бесплодием, что можно объяснить тем, что в исследуемую группу

входили пациентки с ановуляторным бесплодием и СПКЯ. Важно отметить высокий процент (20,4%) самопроизвольных аборт у исследуемых пациенток. У 41 (17,1%) женщины предыдущие беременности закончились родами: 2 (11,7%) – нормальными, 13 (6,3%) – патологическими. Искусственные аборты в анамнезе имели 17 (7,1%) женщин.

Т а б л и ц а 1. Распределение женщин по клиническим группам в зависимости от выявленной патологии и методов стимуляции овуляции

Клиническая группа	Число
1. Пациентки с двухфазным овуляторным менструальным циклом (контроль)	30
2. Пациентки с НЛФ и ановуляциями	30
3. Пациентки с СПКЯ	30
Всего	90

Примечание: пациентки групп 2 и 3 обследованы в цикле индукции овуляции, проведенной с учётом предложенного в работе индивидуального подбора индукторов овуляции, после предварительной коррекции иммуноморфологических нарушений в эндометрии и гормонально-иммунологическом статусе.

У некоторых женщин ранее были проведены оперативные вмешательства или в прошлом они лечились по поводу имевшихся воспалительных процессов, что указывает на отбор пациенток только с нарушениями гормонального профиля организма.

Соматические экстрагенитальные заболевания в прошлом наблюдались у большинства пациенток. Результаты гистеросальпингографии свидетельствуют, что проходимость хотя бы одной трубы имела место у всех пациенток.

С целью исключения патологии гипофиза всем больным проведена рентгенография черепа. Патологий со стороны гипофиза не выявлено ни у одной пациентки.

Спермограммы мужей были в пределах нормы. У 52 (19,5%) женщин при проведении тест-контакта цервикальной слизи со

сперматозоидами супруга был диагностирован иммунный блок, в связи с этим им проводилась внутриматочная инсеминация.

У части женщин с СПКЯ была установлена характерная ультразвуковая картина: увеличенный размер яичников с множественными фолликулами.

Ультразвуковое сканирование яичников показало, что у всех пациенток размеры матки находились в пределах нормы. Для оценки состояния эндометрия УЗИ проводили с помощью трансвагинальной сонографии.

Различные нервно-вегетативные изменения выявлены у 32 (13,3%) больных.

Результаты обследования и лечения женщин данных групп приводятся нами ниже.

Клиническую группу 2 составили 30 пациенток в возрасте от 26 до 35 лет с эндокринным бесплодием в сочетании с НЛФ и ановуляциями.

Воспалительные заболевания придатков матки установлены у 12 (40,0%), эрозия шейки матки – у 8 (26,7%) женщин (табл. 2).

Первичное бесплодие имело место всего у 9 (30%), а вторичное – у 21 (70%) пациенток, самопроизвольные аборт – у 9 (10%), роды в прошлом – у 7 (23,3%) пациенток (табл. 3).

После гинекологического и ультразвукового исследования нормальный размер матки установлен у 28 (93,4%) пациенток, у 1 (3,3%) женщины матка была увеличена и у 1 (3,3%) – уменьшена. Яичники у всех пациенток данной группы находились в пределах нормы.

Таблица 2. Перенесенные гинекологические заболевания

Заболевания	Количество	%
Воспалительные процессы придатков матки	12	40,0
Эндометриоз	5	16,7
Дисфункциональные маточные кровотечения	3	10,0
Эрозии шейки матки	8	26,7

Таблица 3. Данные о репродуктивной функции пациенток группы 2

Вид бесплодия		Исходы предыдущих беременностей					
первичное	вторичное	Аборты				Роды	
		самопроизвольные		искусственные		нормальные	патологические
		1	3 и более	1	3 и более		
9	21	7	2	8	–	5	2
30,0	70,0	23,3	6,7	16,7	–	16,7	6,7

Анализ результатов гистеросальпингографии показал, что у всех пациенток группы 2 проходимость маточных труб была сохранена. При проведении рентгенографии черепа патология турецкого седла также не была выявлена ни у одной пациентки.

Базальная температура имела двухфазный характер с укорочением 2-й фазы у 5 (16,7%) пациенток, у 25 (83,3%) – монофазный. У всех женщин циклы периодически были ановуляторными.

Отрицательный тест-контакт спермы с овуляторной цервикальной слизью выявлен у 6 (20,0%) женщин, поэтому им проводили искусственную инсеминацию спермой мужа. Показатели спермограмм у супругов были в пределах нормы.

Данные об исходной гистологической структуре эндометрия у пациенток групп 2 (НЛФ) и 3 (СПКЯ) свидетельствуют, что у 73,3% женщин группы 2 имела место пролиферативная гиперплазия эндометрия.

Предварительную подготовку пациенток с НЛФ мы проводили с учётом исходной гистологической структуры эндометрия и гормонально-иммунологического статуса организма, при этом стимуляторы овуляции назначали с учётом показателей уровня ФСГ и эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла.

В 3-м цикле на фоне приема препарата «Примолют-нор» у 18 (60%) пациенток группы 2 с активной формой пролиферативной гиперплазии эндометрия проведено УЗИ динамики развития эндометрия с контрольным гистологическим исследованием в стадии ранней секреции. Толщина эндометрия у 11 (36,7%) пациенток составляла 11–15 мм, у 7 (23,3%) – 16 мм и более. Трехлинейный М-эхо наблюдался у 5 (16,7%) пациенток.

По данным гистологического исследования у всех 11 пациенток преобладали секреторные изменения с накоплением гликогена в клетках эпителия и строме, в которых наблюдалась децидуоподобная реакция. В отдельных железах отмечались пролиферативные и очень редко атрофические изменения.

У 5 пациенток с толщиной эндометрия 16 мм и более терапия препаратом «Примолют-нор» была продолжена до 6-го цикла. Проведение УЗИ в 6-м цикле на ранней стадии секреции показало уменьшение толщины эндометрия до 11–15 мм, а гистологическое исследование – появление в нем секреторных изменений. Необходимо отметить уменьшение крупных гранул гликогена и появление атрофических желез, отека стромы с резко расширенными сосудами. Признаки пролиферативной гиперплазии не определялись.

У 2 (6,7%) женщин на фоне утолщённого эндометрия определялись эхо-позитивные, четко локализуемые при УЗИ образования размером 12×16 мм, поэтому было проведено тотальное выскабливание полости матки. Установлен гистологический диагноз – железисто-фиброзный полип эндометрия. Дальнейшая терапия препаратом «Примолют-нор» способствовала появлению секреторных преобразований в эндометрии.

Пациентки с покоящейся формой пролиферативной гиперплазии эндометрия получали трехфазный синтетический эстроген-прогестагенный препарат «Триквилар» (фирма Schering), состоящий из этинилэстрадиола и левоноргестрела. По данным ряда авторов, трехфазные препараты не оказывают выраженного атрофического действия на эндометрий и способствуют развитию в нем секреторных преобразований, которые в определённой степени коррелируют с физиологическими изменениями [18].

При проведении контрольного УЗИ в 3-м цикле лечения толщина эндометрия у 4 (13,3%) пациенток с покоящейся формой пролиферативной гиперплазии эндометрия в раннюю стадию секреции составляла 11–15 мм, а по данным гистологического исследования в железах эндометрия преобладали секреторные изменения. Следует отметить «пестроту» гистологической картины и отсутствие пролиферативных гиперпластических процессов

Циклическая терапия была назначена 3 (10%) пациенткам группы 2 с гипопластическим эндометрием. При проведении контрольного УЗИ в 3-м цикле терапии толщина эндометрия варьировала от 7 до 10 мм. Гистологическая структура эндометрия у

1 (3,3%) пациентки соответствовала покоящейся форме пролиферативной гиперплазии эндометрия, а у остальных 2 (6,7%) – нефункционирующему эндометрию. Последующая циклическая терапия в течение 3-х циклов к существенным изменениям не привела.

Таким образом, коррекция пролиферативных гиперпластических процессов в эндометрии у пациенток группы 2 в течение 3–6 циклов способствовала уменьшению толщины эндометрия до 11–15 мм, развитию секреторных преобразований, что выявлено при контрольных гистологических исследованиях.

При проведении циклической терапии у пациенток с гипопластическим эндометрием мы получили ответ последнего на введение эстрогенов, но добиться секреторных преобразований нам не удалось.

У 6 (20,0%) пациенток группы 2 в сыворотке крови был выявлен повышенный уровень пролактина (>25 мЕД/мл). Назначение препарата «Бромокриптин» в начальной дозе 2,5–5,0 мг в сутки способствовало нормализации уровня пролактина на 3-м месяце лечения у всех пациенток.

Для коррекции иммунологических нарушений использовали криоконсервированный фрагмент ткани плаценты (ИПККиК НАН Украины, г. Харьков), который вводился подкожно.

Иммунологическая коррекция была проведена 9 (30%) пациенткам группы 2, у которых были выявлены нарушения в иммунном статусе. Содержание НК-клеток у 5 пациенток (16,7%) находилось выше верхней границы нормы для данного набора моноклональных антител ($>12\%$); снижение числа Т-супрессоров ($<13\%$) наблюдалось у всех 9 (30%) пациенток; увеличение В-лимфоцитов ($>15\%$) было выявлено у 8 (26,7%) женщин.

Контрольное исследование иммунокомпетентных клеток проводилось через 1 и 3 месяца после введения плацентарной ткани. При первом исследовании нормализовалось содержание НК-клеток у 4 из 5 пациенток, Т-супрессоров – у 6 из 9 пациенток, В-лимфоцитов – у 6 из 8 пациенток. При втором исследовании содержание НК-клеток соответствовало норме у всех пациенток, низкими оставалось содержание Т-супрессоров у 2 женщин (9 и 8%) и высоким – содержание В-лимфоцитов у этих же пациенток (18 и 23%).

Таким образом, из 30 пациенток группы 2 с НЛФ пролиферативные гиперпластические процессы в эндометрии удалось устранить у 22 (73,3%) в течение 3–6 циклов лечения. У 5 (16,7%) женщин в эндометрии при первичном гистологическом исследовании преобладали секреторные преобразования, поэтому в последующем цикле им был назначен протокол индукции овуляции в зависимости от базального уровня ФСГ и эстрадиола. Из 3 (10%) пациенток с гипопластическим эндометрием проведенная терапия способствовала развитию покоящейся формы пролиферативной гиперплазии эндометрия только у 1 (3,3%) женщины.

Введение криоконсервированного фрагмента ткани плаценты способствовало нормализации уровня НК-клеток у всех пациенток, а достоверное снижение Т-супрессоров и увеличение В-лимфоцитов сохранилось у 2 женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С НЛФ И АНОВУДИЯМИ В ЦИКЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ

При выборе препарата для стимуляции овуляции мы оценивали овариальный резерв содержания в сыворотке крови ФСГ и эстрадиола на 3-й день менструального цикла. Большинство исследователей признан тот факт, что после 35 лет у женщин снижается функция яичников, даже при регулярных циклах. Это имеет важное практическое значение при оценке овариального резерва. В начальной стадии его снижения повышается уровень ФСГ при нормальном уровне ЛГ и эстрадиола. Эти данные послужили основанием для использования этих показателей на 2–3-й день цикла как маркеров овуляторной и репродуктивной функции [19].

Если показатели ФСГ на 3-й день менструального цикла находились в пределах от 3 до 11 мЕД/мл, то стимуляцию овуляции мы проводили с использованием препаратов Кб по стандартной схеме. Концентрация ФСГ $<3,0$ мЕД/мл в сыворотке крови указывает на гипоталамо-гипофизарную недостаточность (ГГН). По данным ряда авторов стимуляция овуляции таким пациенткам показана только прямыми стимуляторами – менопаузальными гонадотропинами, а использование непрямых стимуляторов (Кб) нецелесообразно [20]. При показателях ФСГ >11 мЕД/мл стимуляцию овуляции мы проводили также с использованием менопаузальных гонадотропинов.

У 18 (60%) пациенток индукция овуляции была проведена с использованием Кб по стандартной методике, остальным 12 пациенткам назначался препарат «Метродин НР». Для поддержки секреторных преобразований в цикле индукции овуляции Кб мы использовали препарат «Прогинова» с 8-го дня цикла до 0 (день овуляции) по 8 мг в день, и с дня +1 до дня +6 по 4 мг в день; с дня +1 назначался препарат «Дюфастон» по 10 мг 3 раза в день до менструации, в случае наступления беременности его прием продолжался. При индукции овуляции препаратом «Метродин НР» поддержка эндометрия проводилась только после овуляции по такой же схеме.

Данные о пофазном содержании гормонов в сыворотке крови в индуцированных циклах у пациенток групп 2 и 3 по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 4), были достоверно выше ($10,5 \pm 0,5$ мЕД/мл) по сравнению с контрольной группой. Уровень ФСГ был близок к значениям у пациенток обеих групп ($6,6 \pm 1,6$ мЕД/мл – группа 2 и $5,2 \pm 1,1$ мЕД/мл – группа 1). Коэффициент соотношения ЛГ:ФСГ в данной группе был близок к показателям контрольной группы ($2,03 \pm 0,15$ и $2,22 \pm 0,21$, соответственно).

Т а б л и ц а 4. Содержание гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кортизол) в сыворотке крови в различные фазы менструального цикла у пациенток в группах 1–3 ($M \pm m$)

Группа	День цикла									
	8–10-й						16–18-й			
	ЛГ, мЕД/мл	ФСГ, мЕД/мл	ЛГ/ФСГ	Пролактин, мЕД/мл	Эстрогены, пг/мл	Тестостерон, нм/л	Эстрогены, пг/мл	Прогестерон, нг/мл	Эстрогены/прогестерон	Кортизол, нм/л
1 (n=30)	$10,5 \pm 0,5$	$5,2 \pm 1,1$	$2,22 \pm 0,21$	$14,5 \pm 1,8$	$115 \pm 7,2$	$1,2 \pm 0,14$	$162 \pm 5,9$	$16,2 \pm 1,2$	$9,3 \pm 2,1$	320 ± 21
2	13,3	6,6	2,03	11,2	410	$1,6 \pm$	195	$25,2 \pm$	$7,6 \pm$	$315 \pm$

(n=3 0)	± 0,4*	± 1,6	± 0,15 *	± 0,8	± 73*	0,18	± 34	4,8*	1,8	19
3 (n=3 0)	± 15,5 4,6	± 7,8 2,8	± 1,93 ±0, 22	± 19,5 1,7*	± 455± 63 *	± 2,8± 0,9*	± 201± 29*	± 19,5± 5,21	± 10,6± 2,4	± 430± 35*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1.

Концентрация пролактина находилась в пределах нормы у всех пациенток группы 2 и была близка к значению группы 1. Содержание эстрогенов у пациенток группы 2 было существенно выше по сравнению с пациентками контрольной группы (410 ± 73 и $115 \pm 7,2$ пг/мл, соответственно), что можно объяснить продукцией эстрогенов растущими фолликулами. Показатели уровня эстрогенов варьировали в широком диапазоне (от 97 до 1420 пг/мл).

Концентрация прогестерона была достоверно выше у пациенток группы 2 по сравнению с контрольной ($25,2 \pm 4,8$ и $16,2 \pm 1,2$ нг/мл, соответственно). Следует отметить большой разброс его концентрации внутри группы (от 8,3 до 64,2 нг/мл), что обусловлено, с одной стороны, функционированием желтых тел яичников, с другой – приемом препарата «Дюфастон». Концентрация эстрогенов на день +2 ... +4 у пациенток группы 2 (195 ± 34 пг/мл) была близка к значению контрольной группы ($162 \pm 5,9$ пг/мл). Коэффициент соотношения эстрогенов к прогестерону не имел существенных различий у пациенток этой группы по сравнению с контрольным ($7,6 \pm 1,8$ и $9,3 \pm 2,1$, соответственно).

Данные об иммунологическом статусе пациенток групп 2 и 3 в цикле индукции овуляции по сравнению с контрольной группой свидетельствуют, что содержание лейкоцитов и лимфоцитов в группе 2 и контрольной группе были сходны (табл. 8. 10). Наблюдалось достоверное снижение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови у пациенток группы 2 ($58,3 \pm 2,5\%$) по сравнению с группой 1 ($30,6 \pm 4,81\%$).

Т-хелперы, Т-супрессоры и иммунорегуляторный индекс не имели существенных различий (табл. 5). Содержание НК-клеток у пациенток группы 2 ($7,3 \pm 1,32\%$) находилось в пределах нормы

(5–12%) и также было близко к показателям пациенток контрольной группы ($6,7 \pm 0,7\%$).

При проведении ультразвукового исследования внутренние половые органы находились в пределах нормы. Среднее количество антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла составляло у пациенток этой группы $5,7 \pm 0,24$.

Показатели гуморального иммунитета в группах 1 и 2 были сходны (табл. 5).

Полноценная овуляция была констатирована у 25 (83,3%) пациенток, у которых фолликулы перед овуляцией достигали размеров 18–36 мм; у 1 (3,3%) пациентки в цикле индукции препаратом «Метродин НР» последняя была прекращена в связи с развитием клиники гиперстимуляции, у 4 (13,3%) пациенток – в цикле индукции овуляции Кб фолликулы достигли размеров 10–14 мм и в последующем подверглись атрезии. Средний диаметр развития доминантных фолликулов в перивуляторный период у пациенток группы 2 составлял $24,7 \pm 1,88$ мм. Базальная температура была двухфазной у 20 (66,6%) пациенток, укорочение 2-й фазы наблюдалось у 5 (16,7%) пациенток, у остальных 5 (16,7%) пациенток она была монофазной.

Т а б л и ц а 5. Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, IgA, IgG и IgM в сыворотке крови у пациенток всех исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Исследуемая группа		
	1 (контроль)	2	3
Лейкоциты, тыс.	$5,6 \pm 1,6$	$6,3 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,8$
Лимфоциты, % абс.число	$30,6 \pm 4,81$ 1725 ± 127	$28,4 \pm 1,16$ 1780 ± 56	$26,3 \pm 2,05$ 1709 ± 48
T-лимфоциты, % абс.число	$63,4 \pm 2,9$ 1093 ± 44	$58,3 \pm 2,5^*$ 1048 ± 39	$48,2 \pm 3,2^*$ $823 \pm 49^*$
T-хелперы, %	$28,5 \pm 1,7$	$29,2 \pm 1,9$	$27,8 \pm 2,31$
T-супрессоры, %	$17,3 \pm 1,04$	$17,4 \pm 1,8$	$14,5 \pm 1,7$
T_H/T_S	$1,58 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,22$	$1,91 \pm 0,26$

НК-клетки, %	6,7±0,7	7,3±1,32	8,1±1,13
В-лимфоциты, % абс. число	11,6±0,91 205±13	13,8±1,8 245±26	10,8±0,9 186±23
IgA, г/л	1,28±0,41	1,12±0,16	1,35±0,23
IgG, г/л	14,1±1,9	16,2±2,0	15,4±2,28
IgM, г/л	1,38±0,22	1,46±0,41	1,52±0,31
		3	

Примечание:* – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Толщина эндометрия у пациенток группы 2 прогрессивно увеличивалась с $3,94 \pm 0,4$ мм на ранней фолликулярной фазе до $11,24 \pm 0,26$ мм в периовуляторный период. К стадии средней секреции (день +6) толщина эндометрия увеличивалась незначительно и составляла в среднем $12,19 \pm 0,47$ мм, данный показатель не имел существенных различий по сравнению с пациентками контрольной группы ($13,0 \pm 0,13$ мм). На ранней стадии секреции трёхлинейное М-эхо было выявлено у 15 (50,0%) пациенток, а у остальных М-эхо эндометрия представляло собой однородную структуру.

Проведение предварительной терапии привело к развитию соответствующих секреторных преобразований в эндометрии у 20 (66,7%) пациенток группы 2, гиперпластические процессы сохранились у 8 (26,7%) женщин, а гипопластические – у 2 (6,7%) (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Данные гистологического исследования эндометрия и содержания в нём рецепторов к эстрогенам и прогестерону у пациенток исследуемых групп (абс. число, %)

Результаты гистологического исследования	Исследуемая группа		
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)
Секреторный эндометрий	30 (100)	20(66,7)	19 (63,3)

Гиперплазия эндометрия (пролиферативный вариант): активная форма покоящаяся форма		8(26,7) 6(20,0) 2(6,7)	9(30,0) 7(23,3) 7(6,7)
Очаговый аденоматоз		–	–
Гипоплазия эндометрия: нефункционирующий гипопластический атрофический		2(6,7) 2(6,7)	2(6,7) 2(6,7)
Концентрация рецепторов к эстрогенам и прогестерону и коэффициент их соотношения			
Рецепторы к эстроге-нам, фмоль/мг белка	62±0,6	68±4,5*	86±19*
Рецепторы к прогесте-рону, фмоль/мг белка	112±2,6	122±9,6	75±23*
Коэффициент соотношения РЭ/РП	0,49±0,06	0,55±0,13	1,18±0,38*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля
(РЭ – рецепторы эстрогенов; РП – рецепторы прогестерона).

У 18 (60%) из 25 пациенток группы 2 с успешно индуцированной овуляцией гистологическая структура эндометрия соответствовала дню проведения биопсии (стадии ранней секреции), а у остальных имели место различные нарушения: у 4 пациенток (13,3%) – активная форма пролиферативной гиперплазии эндометрия, у 2 (6,7%) – покоящаяся, а у 1 (3,3%) – был выявлен нефункционирующий эндометрий.

При микроскопическом исследовании секреторного эндометрия эпителий железистых крипт был высоким, с нечеткими границами в

апикальной части. У 14 (46,7%) пациенток парацентрально в цитоплазме выстилающего эпителия под ядром располагались крупные вакуоли, заполненные ШИК-положительными грубодисперсными гранулами гликогена. У 4 (13,3%) пациенток в цитоплазме эпителиальных клеток железистых крипт субнуклеарно и в базальных отделах выявлены вакуоли, содержащие мелкодисперсный гликоген с умеренно выраженной интенсивностью реакции.

У пациенток группы 2 суммарный показатель ШИК-реакции ($0,386 \pm 0,025$ усл. опт. ед) в цитоплазме эпителия желез был достоверно ниже по сравнению с группой 1 ($0,461 \pm 0,017$ усл. опт. ед). Оптическая плотность ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме эпителия желез была близка к показателю группы 1 (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Оптическая плотность (усл. опт. ед.) интенсивности гистохимических реакций в эпителии желез эндометрия у пациенток исследуемых групп ($M \pm m$)

Группа	ДНК в ядрах эпителия желез.	РНК в цитоплазме эпителия желез	ШИК-реакция в цитоплазме эпителия желез
1	$0,351 \pm 0,031$	$0,431 \pm 0,05$	$0,461 \pm 0,017$
2	$0,367 \pm 0,019$	$0,402 \pm 0,022$	$0,386 \pm 0,025^*$
3	$0,381 \pm 0,031$	$0,393 \pm 0,018$	$0,364 \pm 0,038^*$

Примечание:* — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Следует отметить незначительное количество митозов. Иммуноморфологически выявлялось свечение интерстициальных коллагенов I и III типов с усилением их свечения вокруг фибробластов, среди лимфоцитов определялись как Т-клетки ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), так и В-клетки ($CD22^+$), а также единичные моноциты/макрофаги $CD11^b$ и НК-клетки. Выявленные изменения были близки к показателям группы 1.

Из 18 пациенток группы 2, которым стимуляция овуляции проводилась Кб, отёк стромы эндометрия установлен лишь у 4 (13,3%) пациенток.

Исследование выявило относительное равновесие стромального компонента с умеренно выраженной компактностью по отношению к железам (табл. 8), тем не менее его плотность оставалась достоверно меньше у пациенток группы 2 по сравнению с контрольной ($54,2 \pm 1,32$ усл. опт. ед.), что связано с индукцией овуляции у большинства (18) пациенток группы 2.

Т а б л и ц а 8. Относительные объемы компонентов эндометрия у пациенток исследуемых групп ($M \pm m$)

Относительные объемы компонентов эндометрия, усл. опт. ед.	Исследуемые группы		
	1 группа (контроль)	2 группа	3 группа
железы	$54,2 \pm 1,32$	$49,0 \pm 1,56^*$	$59,5 \pm 3,7^*$
строма	$46,0 \pm 2,4$	$48,2 \pm 2,13$	$51,3 \pm 3,56$

Примечание:* – $p < 0,05$ по сравнению группой контроля

Содержание рецепторов к эстрогенам (РЭ), прогестерону (РП) и коэффициент соотношения между ними были близки к показателям группы 1, однако следует отметить большой разброс показателей РЭ ($68 \pm 4,5$ фмоль/мг белка) и РП ($122 \pm 9,6$ фмоль/мг белка) у пациенток группы 2 (см. табл. 6).

Анализ результатов компьютерной морфометрии у пациенток групп 2 и 3 по сравнению с пациентками группы 1 (табл. 9) установил, что показатели площади и периметра ядра и цитоплазмы у пациенток группы 2 после проведения корригирующей терапии и контрольной группы были сходны.

Таким образом, предварительная коррекция морфофункциональных изменений в эндометрии и гормонально-иммунологического статуса организма, а также индивидуальный подбор препарата для индукции овуляции в зависимости от базального уровня ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови позволили

добиться увеличения процента овуляции у пациенток группы 2 с НЛФ в стимулированных циклах до 83,3%. Беременность наступила у 50% пациенток, а частота самопроизвольных абортс у пациенток группы 2 была существенно ниже. Из 15 (50%) пациенток этой группы с маточной беременностью самопроизвольный аборт в сроке до 12 недель произошёл у 2 (13,3%) пациенток, 8 женщин родили в срок живых доношенных детей, у одной произошли преждевременные роды, у остальных 4 беременность продолжала прогрессировать.

Т а б л и ц а 9. Результаты компьютерной морфометрии у пациенток всех исследуемых групп ($M \pm m$)

Группа	Ядро		Цитоплазма		Ядерно-цитоплазматическое соотношение	
	Площадь, $\mu\text{м}^2$	Периметр, $\mu\text{м}$	Площадь, $\mu\text{м}^2$	Периметр, $\mu\text{м}$	Площадь, $\mu\text{м}^2$	Периметр, $\mu\text{м}$
1	74,6 \pm 6,7	18,45 \pm 0,97	186,15 \pm 14,8	34,1 \pm 3,76	0,42 \pm 0,09	0,55 \pm 0,08
2	82,3 \pm 5,6	19,7 \pm 1,23	201,1 \pm 18,06	32,3 \pm 6,28	0,40 \pm 0,08	0,61 \pm 0,12
3	92,65 \pm 7,05*	22,3 \pm 2,06	151,2 \pm 16,11	35,7 \pm 8,46	0,63 \pm 0,13	0,63 \pm 0,09

Примечание:* – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Группу 3 составили 30 женщин с синдромом Штейна-Левенталя (яичниковая форма СПКЯ), большинство женщин находились в возрасте от 31 до 35 лет.

Анализ перенесенных ранее гинекологических заболеваний (табл. 10) показал, что воспалительные заболевания придатков матки имели место у 8 (26,7%) пациенток, дисфункциональные маточные кровотечения – у 9 (30,0%), эрозии шейки матки – у 7 (23,3%) пациенток.

Т а б л и ц а 10. Перенесенные ранее гинекологические заболевания

Заболевание	Количество	%
Воспалительные процессы придатков матки	8	26,7
Эндометриоз	3	10,0
Дисфункциональные маточные кровотечения	9	30,0
Эрозии шейки матки	7	23,3

У 18 (60,0%) пациенток менструации появились в возрасте 13–15 лет, у 16 (53,3%) из них они установились в течение года. У 8 (26,7%) женщин менструации наступили после 16 лет, а у 11 (36,7%) – они не регулярные и до настоящего времени.

Из приведенных данных следует, что у 9 (30,0%) пациенток с СПКЯ имели место самопроизвольные аборты (табл. 11). Для определения состояния матки и маточных труб всем пациенткам проведена гистеросальпингография, у всех женщин группы 3 проходимость маточных труб была сохранена.

Т а б л и ц а 11. Данные о репродуктивной функции у пациенток группы 3

Количество больных, %	Вид бесплодия		Исходы предыдущих беременностей					
	первичное	вторичное	Аборты				Роды	
			самопроизвольные		искусственные		нормальные	патологические
			1–2	3 и >	1–2	3 и >		
21	9	6	3	1	–	2	–	
70,0	30,0	20,0	10,0	3,3	–	6,7	–	

При проведении рентгенографии черепа патологии турецкого седла не выявлено ни в одном из случаев.

Базальная температура имела двухфазный характер с укорочением второй фазы у 5 (16,7%) пациенток, у 25 (83,3%) – она была монофазной. У 6 (20,0%) пациенток группы 3 при проведении ПКТ и ТКСЦС выявлен полный блок, поэтому в планируемых фертильных циклах им проводилась внутриматочная инсеминация спермой мужа. Показатели спермограммы у всех супругов были в пределах нормы.

У 66,7% пациенток группы 3 имела место пролиферативная гиперплазия эндометрия, причём активная форма – у 3 (10%) пациенток, покоящаяся – у 18 (60%). Преобладание секреторных преобразований было выявлено у 4 (13,3%) пациенток, гипопластический эндометрий – у 4 (3,3%) и очаговый аденоматоз – у 2 (6,7%) пациенток.

Предварительную коррекцию нарушений у пациенток с СПКЯ мы проводили с учётом исходных иммуноморфологических особенностей эндометрия и гормонально-иммунологических показателей сыворотки крови, стимуляторы овуляции назначали с учётом показателей уровня ФСГ и эстрогенов на 3-й день менструального цикла.

Трем (10%) пациенткам группы 3 с наличием активной формы пролиферативной гиперплазии эндометрия был назначен препарат «Диане-35» по стандартной схеме и препарат «Примолют-нор» по 10 мг в день с 19 по 26-й день цикла. Выявленные в 3-м цикле лечения в ранней секреторной стадии трёхлинейное М-эхо, толщина эндометрия 12–14 мм и развитие в нем секреторных преобразований позволили включить и этих пациенток в программу индукции овуляции в следующем цикле. При покоящейся форме пролиферативной гиперплазии эндометрия 18 (60%) пациенткам была назначена такая же схема, но доза препарата «Примолют-нор» была снижена до 5 мг. В 3-м цикле лечения в ранней секреторной стадии толщина эндометрия 11–15 мм была у 11 (36,7%) женщин, а трёхлинейный М-эхо – у 8 (26,7%) пациенток. Гистологическое исследование эндометрия в 3-м цикле корригирующей терапии выявило секреторные преобразования у 12 (40%) из 18 (60%) пациенток с исходной покоящейся формой пролиферативной гиперплазии эндометрия, эти пациентки также были включены в программу индукции овуляции в следующем цикле.

Таким образом, из 20 (66,7%) пациенток группы 3 после предварительной коррекции пролиферативных гиперпластических

процессов в эндометрии нормализации толщины эндометрия удалось достичь у 14 (36,7%), а наличие трёхлинейного М-эхо в перивуляторный период наблюдалось у 11 (26,7%) пациенток, секреторные преобразования были выявлены у 15 (50%) пациенток.

Из 6 пациенток с гиперэхогенным эндометрием толщиной менее 16 мм у 2 (6,7%), имеющих очаговый аденоматоз, произведено тотальное выскабливание полости матки с последующей терапией препаратом «Примолют-нор» по 10 мг с 5-го по 26-й день цикла в течение 3-х циклов. По данным УЗИ в 3-м цикле толщина эндометрия составляла 16 и 18 мм, а гистологическая картина соответствовала активной форме пролиферативной гиперплазии эндометрия. Назначенная в этом случае терапия привела к уменьшению толщины эндометрия до 13 и 15 мм и появлению на 6-м цикле лечения секреторных преобразований в эндометрии, в связи с чем эти пациентки были включены в программу стимуляции овуляции.

В 3-м цикле терапии у 4 (13,3%) пациенток при толщине эндометрия более 16 мм в нём визуализировались эхо-негативные образования на фоне эхо-позитивного изображения ткани слизистой, что позволило заподозрить полипоз эндометрия (рис. 1). Гистологическое исследование тотального соскоба эндометрия показало наличие железистого полипа базального типа (рис. 2).



Рис. 1. Ультрасонограмма полипа эндометрия у пациентки группы 3 (эхо-позитивное включение неправильной формы толщиной 20 мм).

В дальнейшем на последующие 3 цикла им была назначена терапия с учётом исходной гистологической структуры эндометрия (покоящаяся форма пролиферативной гиперплазии эндометрия). При проведении контрольного УЗИ на 6-м цикле терапии толщина эндометрия находилась в пределах 11–15 мм, трёхлинейное М-эхо имело место у 2-х пациенток, а в гистологической структуре преобладали секреторные изменения.

Из 6 пациенток с толщиной эндометрия более 16 мм у одной нормализовались секреторные преобразования в эндометрии и еще у одной – они соответствовали активной форме пролиферативной гиперплазии эндометрия.

Четыре (13,3%) пациентки с гипопластическими формами эндометрия получали циклическую терапию (как и в случае НЛФ), для подавления андрогенного влияния параллельно назначался препарат «Андрокур» по 10 мг в день с 1-го по 10-й день цикла. На 3-м цикле терапии толщина эндометрия находилась в пределах 8–10 мм, трёхлинейное М-эхо не визуализировалось; у 2-х женщин гипопластический эндометрий сохранил свою структуру, у 2-х – перешёл в покоящуюся форму пролиферативной гиперплазии эндометрия. На 6-м цикле подготовки у 2-х пациенток с гипопластическим эндометрием гистологическая структура не изменилась, а у 2-х – достигла активной формы пролиферативной гиперплазии.

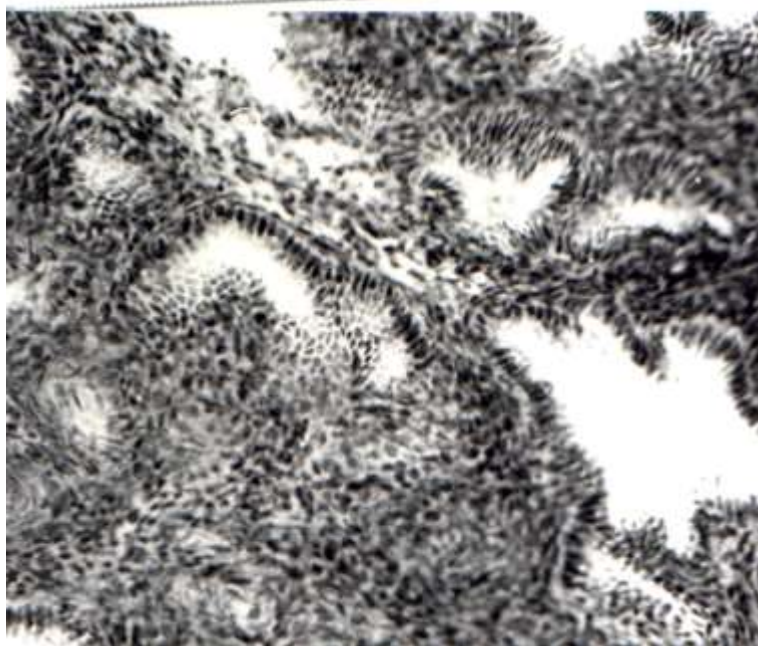


Рис. 2. Полип эндометрия базального типа у пациентки группы 3 после 3-х месячного курса терапии препаратами «Диане-35» и

«Примолют-нор». (Тесное расположение желез в полипе. Массивное развитие соединительной ткани вокруг желез. Ножка полипа представлена склерозированными сосудами). Окраска по Ван-Гизон, Ув. $\times 140$.

Таким образом, по исходному состоянию эндометрия к индукции овуляции были готовы 4 (13,3%) пациентки, после первого триместра подготовительной терапии – еще 15 (50%), а после второго – 6 (20%) пациенток. Добиться появления секреторных преобразований не удалось у 5 пациенток: у 4 – с исходной гипоплазией эндометрия и у 1 – с покоящейся формой пролиферативной гиперплазии эндометрия.

У 13 (43,3%) пациенток группы 3 был выявлен повышенный уровень пролактина в сыворотке крови (более 25 мЕД/мл). На фоне начальной дозы препарата «Бромокриптин» 2,5 мг в день (контроль уровня пролактина в сыворотке крови 1 раз в месяц) нормализация пролактина на 3-м месяце наступила у 7 (23,3%) пациенток. Остальным 6 (20%) пациенткам с Гпр доза препарата «Бромокриптин» была увеличена до 5–10 мг в день. На 6 месяце с момента начала лечения уровень пролактина нормализовался еще у 3 (10%) пациенток. У 3-х женщин уровень пролактина на фоне лечения составлял 98 ± 26 мЕД/мл на 6-м месяце лечения, в связи с чем им была проведена компьютерная томография головного мозга: у 2 выявлена микроаденома гипофиза, а у 1 пациентки – макроаденома. Пациенткам с микроаденомой был назначен препарат «Норпролак» (квианголид) по стандартной схеме с постепенным повышением дозы до 75 мкг в сутки и на 3-м месяце лечения уровень пролактина нормализовался. Женщине с макроаденомой гипофиза была проведена селективная трансфеноидальная аденомэктомия, и на фоне терапии препаратом «Бромокриптином» на 3-м месяце лечения у неё нормализовался уровень пролактина.

Концентрация тестостерона была в пределах нормы у всех пациенток, подготовленных к индукции овуляции.

Для коррекции иммунологических нарушений мы вводили криоконсервированный фрагмент ткани плаценты [22, 23] (ИПКиК НАН Украины, г. Харьков). Иммунологическая коррекция была проведена 21 (70%) пациентке группы 3 с различными единичными и сочетанными нарушениями показателей иммунного статуса: у 15 (50,0%) пациенток содержание НК-клеток находилось выше

верхней границы нормы (более 12%); снижение числа общих Т-лимфоцитов (менее 50%) выявлено у 8 (29,7%), В-лимфоцитов (менее 5%) – у 6 (20,0%) пациенток. По данным иммуноморфологических исследований у 16 (5,3%) женщин в эндометрии наблюдалось увеличение популяции Т-хелперов (CD4⁺). Содержание НК-клеток в сыворотке крови имело положительную корреляцию с их содержанием в эндометрии.

Контрольное исследование иммунокомпетентных клеток проводилось через 1 и 3 месяца после применения плацентарной ткани. При первом исследовании содержание НК-клеток нормализовалось у 9 из 15 женщин, Т-лимфоцитов – у 6 из 8, содержание В-лимфоцитов оставалось низким у всех пациенток. При повторном исследовании через 3 месяца НК-клетки были в норме у всех пациенток, низким оставалось содержание Т-лимфоцитов у 2 женщин из 3-х, количество В-лимфоцитов находилось в пределах нормы, но было существенно ниже, чем в контрольной группе. При иммуноморфологическом исследовании отмечено сохранение увеличения популяции Т-хелперов (CD4⁺) у 2 из 16 женщин и НК-клеток – у 1 из 15 женщин.

Таким образом, использование криоконсервированного фрагмента ткани плаценты способствовало нормализации иммунологических нарушений у большинства пациенток с СПКЯ.

У 13 (43,3%) пациенток индукция овуляции была проведена с использованием Кб по стандартной методике, остальные 17 (56,7%) получали препарат «Метродин НР». Для поддержки секреторных преобразований в цикле индукции овуляции Кб мы использовали препарат «Прогинова» с 6 до 0 дня цикла (день овуляции) по 8 мг в день и с дня +1 до дня +6 по 4 мг в день; с дня +1 назначался препарат «Дюфастон» в дозе по 10 мг 3 раза в день до менструации или в случае наступления беременности. При индукции овуляции препаратом «Метродин НР» поддержка эндометрия проводилась только после овуляции по такой же схеме.

Концентрация ЛГ ($15,5 \pm 4,6$ мЕД/мл) и ФСГ ($7,8 \pm 2,8$ мЕД/мл) у пациенток группы 3 была близка к показателям контрольной группы ($10,5 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 1,1$ мЕД/мл, соответственно), при этом следует отметить большой разброс значений ЛГ и ФСГ в этой группе. Коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ также не имел существенных различий в обеих группах (см. табл. 4).

Содержание пролактина у пациенток группы 3 ($19,5 \pm 1,7$ мЕД/мл) сохранялось достоверно выше по сравнению с пациентками группы 1 ($14,5 \pm 1,8$ мЕД/мл).

Содержание эстрогенов у пациенток группы 3 было существенно выше по сравнению с пациентками контрольной группы (455 ± 63 и $115 \pm 7,2$ пг/мл, соответственно), что также связано с продукцией эстрогенов растущими фолликулами. Показатели уровня эстрогенов варьировали в широком диапазоне (от 85 до 1645 пг/мл).

Благодаря проведенной терапии удалось добиться снижения уровня тестостерона у пациенток группы 3 ($2,8 \pm 0,9$ нМ/л), но его содержание оставалось достоверно выше по сравнению с пациентками контрольной группы ($1,2 \pm 0,9$ нМ/л).

Концентрация прогестерона была близка к его значению у пациенток группы 3 ($19,5 \pm 5,21$ нг/мл) и пациенток контрольной группы ($16,2 \pm 1,2$ нг/мл), однако вариабельность значений была более выражена у пациенток группы 3 (9–36 нг/мл), что обусловлено индукцией овуляции и проведением поддерживающей терапии. Концентрация эстрогенов на день +2... +4 у пациенток группы 3 (201 ± 29 пг/мл) была достоверно выше по сравнению с контролем ($162 \pm 5,9$ пг/мл). Коэффициент соотношения эстрогенов к прогестерону не имел существенных различий у пациенток этой группы по сравнению с группой 1 ($10,6 \pm 2,4$ и $9,3 \pm 2,1$, соответственно), что является прогностически благоприятным фактором в отношении nidации плодного яйца. Необходимо отметить достоверное увеличение уровня кортизола у пациенток этой группы (430 ± 35 нМ/л) по сравнению с пациентками группы 1 (320 ± 21 нМ/л), что, по-видимому, является одним из признаков СПКЯ. Однако концентрация кортизола находилась в пределах нормы ($138–635$ нМ/л).

Содержание лейкоцитов и лимфоцитов в группах 1 и 3 существенно не различалось (см. табл. 5). После проведения корригирующих мероприятий у пациенток группы 1 в цикле индукции овуляции содержание Т-супрессоров ($14,5 \pm 1,7\%$) и иммунорегуляторный индекс ($1,91 \pm 0,26$) были близки к показателям контрольной группы ($17,3 \pm 1,04$ и $1,58 \pm 0,08$, соответственно).

После проведенной коррекции у пациенток группы 3 ($8,1 \pm 1,13\%$) была сохранена тенденция к повышению содержания НК-клеток в сыворотке крови по сравнению с пациентками группы 1

($6,7 \pm 0,7\%$) (см. табл. 5). Следует отметить, что показатели НК-клеток находились в пределах нормы (5–12%). Показатели гуморального иммунитета у пациенток группы 3 и контрольной группы существенных различий не имели.

Среднее количество антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла у пациенток группы 3 составляло $8,2 \pm 0,25$, что было достоверно выше по сравнению с пациентками группы 1 ($6,8 \pm 0,32$).

Таким образом, проведенная предварительная коррекция гормональных нарушений способствовала уменьшению количества антральных фолликулов у пациенток с СПКЯ.

Динамика роста средних размеров доминантных фолликулов показывает, что они прогрессивно увеличивались, средний диаметр доминантного фолликула перед овуляцией составлял $25,4 \pm 3,45$ мм, т.е. достоверно больше по сравнению с пациентками контрольной группы.

Полноценная овуляция констатирована у 23 (76,7%) пациенток, у которых фолликулы перед овуляцией достигали размеров 23–36 мм; у 4 (13,3%) пациенток в цикле индукции овуляции Кб и у 1 (3,3%) пациентки – препаратом «Метродин НР» яичники не «откликнулись» на стимуляцию овуляции; у 1 (3,3%) пациентки стимуляция овуляции Кб осложнилась образованием кист, а у 1 (3,3%) – в ответ на введение препарата «Метродин НР» развилась клиника гиперстимуляции яичников.

Базальная температура имела двухфазный характер у 18 (60,0%) пациенток, укорочение 2-й фазы – у 4 (13,3%), а у оставшихся 8 (26,7%) пациенток она сохранялась монофазной.

Толщина эндометрия у пациенток прогрессивно увеличивалась с $4,7 \pm 0,34$ мм в раннюю фолликулиновую фазу до $12,8 \pm 0,49$ мм в перiovуляторный период. К стадии средней секреции (день +6) толщина эндометрия возрастала незначительно и составляла в среднем $14,16 \pm 0,59$ мм, но была существенно больше по сравнению с таковой у пациенток контрольной группы ($13,0 \pm 0,19$ мм). В раннюю стадию секреции трёхлинейное М-эхо было выявлено у 17 (56,7%) пациенток, а у остальных М-эхо эндометрия представляло собой однородную структуру. Толщина эндометрия варьировала от 11 до 15 мм.

Проведение предварительной терапии привело к развитию соответствующих секреторных преобразований в эндометрии у

19 (73,3%) пациенток, гиперпластические процессы сохранились у 9 (30,0%) женщин, а гипопластические – у 2 (6,7%).

При микроскопическом исследовании эндометрия в стадии ранней секреции эпителий железистых крипт был высокий, с нечеткими границами в апикальной части. В отдельных случаях имела место децидуоподобная реакция стромы. У 12 (40,0%) пациенток парацентрально в цитоплазме выстилающего эпителия под ядром располагались крупные вакуоли с ШИК-положительными грубодисперсными гранулами гликогена. У 7 (23,3%) пациенток в цитоплазме эпителиальных клеток железистых крипт субнуклеарно и в базальных отделах выявлены вакуоли, содержащие мелкодисперсный гликоген с умеренно выраженной интенсивностью реакции.

У пациенток группы 3 суммарный показатель ШИК-реакции ($0,364 \pm 0,038$ усл. опт. ед.) в цитоплазме эпителия желез был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($0,461 \pm 0,017$ усл. опт. ед.). Оптическая плотность ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме эпителия желез также была близка к показателю группы 1 (см. табл. 7). Изредка в поле зрения определялись митозы (0–2).

В стромальных клетках был усилен синтез гликогена, выявлялось свечение интерстициальных коллагенов I и III типов с усилением их свечения вокруг фибробластов. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация была выражена умеренно по сравнению с контролем, в ней чаще отмечались $CD4^+$ -лимфоциты. Среди лимфоцитов определялись как Т-клетки, так и В-клетки ($CD22^+$), а также единичные моноциты/макрофаги ($CD11b^+$ и НК-клетки).

Из 13 пациенток, которым проводилась стимуляция овуляции Кб, отёк стромы эндометрия имел место лишь у 2 (6,7%) пациенток.

У 9 (30%) пациенток, несмотря на проведенную терапию, в эндометрии сохранялись пролиферативные гиперпластические процессы: активная форма отмечалась у 7 (23,3%), покоящаяся – у 2 (6,7%) пациенток. У пациенток с активной формой выявлено выраженное снижение РП, а при покоящейся форме были снижены оба рецептора. Гормональная коррекция морфофункциональных изменений в эндометрии у этих пациенток оказалась неэффективной, поэтому необходимо дальнейшее исследование адекватных методов диагностики и лечения таких нарушений.

Исследование относительных объёмов показало преобладание железистого ($59,3 \pm 3,7$ усл. ед.) компонента над стромальным

(51,3±3,56). Плотность железистого компонента была достоверно выше (59,5±3,7), что связано с индукцией овуляции препаратом «Метродин НР» у большинства (17) пациенток.

Концентрация РЭ (см. табл. 6) оставалась достоверно высокой (86±19 фмоль/мг белка) по сравнению с контролем (62±0,6 фмоль/мг белка), а уровень РП сохранял обратную тенденцию – достоверное снижение (75±23 фмоль/мг белка).

Проведение предварительной корригирующей и поддерживающей терапии в цикле индукции овуляции способствовало снижению концентрации РЭ и росту РП у пациенток с СПКЯ. Следует отметить большой разброс значений концентрации РП (75±23 фмоль/мг белка).

Коэффициент соотношения РЭ/РП (см. табл. 6) оставался достоверно высоким (1,18±0,38), что было характерно для всех групп с СПКЯ.

При проведении сравнительного анализа данных компьютерной морфометрии было выявлено достоверное увеличение площади ядра (92,65±7,05 мкм²). Остальные показатели были близки к аналогичным у пациенток контрольной группы.

Таким образом, в представленной работе предложено новое решение научной проблемы с разработкой наиболее эффективной системы диагностики и лечения эндокринного бесплодия у женщин в зависимости от гормонально-иммунологического статуса организма и морфофункционального состояния эндометрия.

Нарушение секреторных преобразований в эндометрии создает неблагоприятные условия для nidации оплодотворённой яйцеклетки. Несмотря на то, что все процессы в яичниках и эндометрии довольно тесно синхронизированы, последний обладает определённой степенью автономности. При лечении эндокринных форм бесплодия целесообразно учитывать исходное состояние эндометрия и в случае его патологии проводить предложенную в представленной работе предварительную коррекцию этих нарушений.

Гормональный профиль пациенток с СПКЯ характеризуется увеличением коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ, снижением уровня эстрадиола и прогестерона, увеличением концентрации тестостерона и пролактина; а с НЛФ и ановуляциями – уменьшением коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ, снижением уровня прогестерона. Содержание рецепторов к эстрогенам у женщин с СПКЯ повышено, а к прогестерону – снижено. У пациенток с НЛФ и

ановуляциями уменьшено содержание рецепторов только к прогестерону.

У пациенток с эндокринным бесплодием развиваются нарушения иммунного статуса, что требует проведения соответствующей корригирующей терапии.

Практическое применение предложенного подхода предварительной коррекции иммунно-морфофункциональных преобразований в эндометрии и нормализации гормонально-иммунологического статуса организма, индивидуальный подбор индукторов овуляции позволили повысить у пациенток с СПКЯ, получавших дополнительную терапию в виде введения криоконсервированной плацентарной ткани, процент наступления овуляции, а также наступления маточной беременности при снижении частоты самопроизвольных абортов.

При коррекции нарушений в системном звене Т- и В-лимфоцитов и наличии повышенного уровня НК-клеток у женщин с эндокринными формами бесплодия показано применение фрагментов криоконсервированной ткани плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

К главе

Характеристика криоконсервированных биопрепаратов фетоплацентарного комплекса

1. Ширшев С.В., Кеворков Н.Н. Репродуктивные гормоны белково-пептидной природы как регуляторы иммунных реакций // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. III. – Вып. 5. – С. 688–689.
2. Сандахгиев Л.С., Мерзликин Н.В., Пустошилова Н.М. и др. Некоторые биологические свойства мутантного фактора некроза опухоли-альфа человека // БЭБИ. – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 93–97.
3. Кусень С.И., Стойка Р.С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. – М.: Наука, 1985. – 236 с.
4. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 252 с.
5. Сериков В.Б., Куйперс Ф. Плацента человека как источник гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т.3, № 2. – С. 51–56.

6. Морозова Р.П., Козулина Е.П., Николенко И.А. Плацента – источник биологически активных веществ // Укр. біохім. журнал.– 1999.– Т. 71, № 4. – С. 21–29.
7. Дудич Е.И., Семенкова Л.Н., Дудич И.В. и др. Изучение процесса апоптоза раковых клеток, индуцированного альфа-фетопротеином // БЭБИ. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 604–612.
8. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства, перспективы клинического применения / Под общ. ред. В.И. Грищенко, Т.Н. Юрченко. – Х.: СПД ФЛ Бровин А.В., 2011. – 292 с.
9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи совр. биол. – 1983. – Т. 96. – Вып. 3 (6). – С. 339–352.
10. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Попович Ю.Ю. Цитокіни. Біологічні функції цитокінів // Нове в гематології та трансфузіології. – 2004. – Вип. 1. – С. 9–23.
11. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи совр. биол. – 1995. – Т. 115. – Вып. 3. – С. 353–367.
12. Пышкин С.А. Возможность хирургического лечения хронических гепатитов и циррозов печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 1988. – 42 с.
13. Юрченко Т.М., Строна В.І., Прокопюк О.С. та ін. Обґрунтування використання тканин фетоплацентарного комплексу у лікувальній практиці // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 202–204.
14. Прокопюк О.С., Строна В.И., Юрченко Т.Н. Криоконсервированные биообъекты плацентарного происхождения в низкотемпературном тканевом банке // Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток: Всероссийская конф. – Самара, 18-20 июня 2008. – С. 98–99.
15. Строна В.І., Юрченко Т.М., Прокопюк О.С., Строна Д.В. Плацента людини як джерело лікувальних препаратів: Матеріали 27-ї наук.–практик. конф. з міжнародною участю "Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів." – Харків, 2010. – С. 428–433.
16. Яковцова А.Ф., Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., Губина-Вакулик Г.И. Влияние подкожной имплантации беременной крысе кусочка криоконсервированной плацентарной ткани на морфофункциональное состояние собственной плаценты // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – № 8. – С. 57–59.
17. Грищенко В.И., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Плацента человека как источник получения тканевых лекарств: опыт и перспективы применения в акушерско-гинекологической практике // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 2. – С. 59–63.
18. Строна В.И., Прокопюк В.Ю., Прибылова О.В.

Морфологическая оценка сохранности плацентарной ткани человека после различных схем криоконсервирования // Медицина сегодня и завтра. – 1997.

–

Вып. 2. – С. 109–112.

19. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої плаценти та вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Харків, 2004. – 40 с.

20. Шепітько В.І., Юрченко Т.М., Жулікова О.П. Структурна характеристика гепатолієнальної системи після застосування кріоконсервованої плаценти в експерименті // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 118–119.

21. Грищенко В.И., Гольцев А.Н. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения // Проблемы криобиологии. – 2002. – № 1. – С. 54–58.

22. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Молнар Е.М. и др. Иммуноцитотерапия. Новое направление в трансплантации фетальных тканей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1994. – № 4. – С. 412–415.

23. Сухих Г.Т., Богданова И.М., Малайцев В.В. Иммунологические аспекты клеточной терапии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – № 2. – С. 124–132.

24. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. – М., 1998. – 200 с.

25. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л. и др. О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей: В сб. «Трансплантация фетальных тканей и клеток человека». – М., 1998. – С. 28–30.

26. Петренко А.Ю., Хунов Ю.А., Иванов И.Э. Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения. – Луганск: ООО "Пресс-экспресс", 2011. – 368 с.

27. Строна В.И., Степанов А.В., Прокопюк О.С. Плазмаферез и имплантация плацентарной ткани в комплексе лечения атеросклероза у больных ИБС // Медицина сегодня и завтра. – 1997. – Вып. 2. – С. 54–55.

28. Шепітько К.В. Вплив препаратів кріоконсервованої плаценти на перекисні показники у хворих на стабільну стенокардію // Проблемы криобиологии. – 2004. – № 1. – С. 70–73.

29. Тканевая терапия. / Под ред. акад. АМН СССР Н. А. Пучковской. – К.: Здоров'я, 1975. – 208 с.

30. Филатов В.Ф., Журавлев А.С., Юрченко Т.Н. и др. Опыт использования фетоплацентарных тканей в ринологической практике // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 1998. – № 5. – С. 123–125.

31. Грищенко В.И., Бобырева Л.С., Бугаев В.Н. Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинозависимого сахарного диабета // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 2. – С. 31–37.

32. Кондаков І.І. Антиатерогенна дія кріоконсервованої плаценти при експериментальному атеросклерозі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2008. – 18 с.
33. Грищенко В.В. Обґрунтування застосування кріоконсервованого екстракту плаценти людини в комплексній терапії генералізованого пародонтиту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одеса, 2005. – 18 с.
34. Прокопюк О.С. Лечение постгеморрагических анемий в акушерско-гинекологической практике с использованием криоконсервированных эритроцитов плацентарной крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1986. – 14 с.
35. Barker J.N., Wagner J.E. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 35–43.
36. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П. Концепция клеточной терапии // *Проблемы криобиологии.* – 2000 – № 1. – С. 3–6.
37. Филатов В.П. Тканевая терапия (учение о биогенных стимуляторах). Стенограмма публичных лекций, прочитанных для врачей в Центральном лектории Общества в Москве. – М.: Знание, 1955. – 63 с.
38. Ширшев С.В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций // *Успехи совр. биол.* - 1993. – Вып. 112, № 2. – С. 230-247.
39. Voman H.G. Peptide antibiotics and their role in innate immunity // *Annu. Rev. Immunol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 61–92.
40. Лехова Д.Т., Шутилина Л.В. Иммуносупрессивные факторы сыворотки плацентарной крови: Обзор // *Гематология и трансфузиология.* – 1991. – Т. 36, № 5. – С. 24–25.
41. Радзинский В.Е., Фролов В.А. и др. Регуляция гомеостаза энзимов в фетоплацентарной системе // *Проблемы беременности.* – 2002. – № 3. – С. 39–42.
42. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд.-во РАМН, 2003. – 400 с.
43. Bazer F.W., Spencer T.E., Johnson G.A. et al. Comparative aspects of implantation // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 138, № 2. – P. 195–209.
44. Шмагель К.В. Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. – М.: Мед. книга, 2003. – 225 с.
45. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. – М.: Изд-во “Мир”, 2004. – 469 с.
46. Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects // *J. Perinat. Neonatal Nurs.* – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 187–190.
47. Липина О.В., Прокопюк О.С., Савченко Ю.А. К вопросу о консервировании плазмы кордовой крови // *Проблемы криобиологии.* – 2000. – № 4. – С. 83–84.
48. Липіна О.В., Прокопюк О.С., Мошко Ю.О. та ін. До питання про створення препарату „Кріокорд-С” // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 1. –

С. 36–38.

49. Мошко Ю.А. Применение криоконсервированной сыворотки кордовой крови в лечении женщин с хроническими сальпингоофоритами // Проблемы криобиологии. – 2001. – № 1. – С. 70–75.

50. Горобченко О.А., Мошко Ю.А., Николов О.Т. и др. Влияние режимов замораживания на диэлектрические свойства сыворотки кордовой крови // Проблемы криобиологии. – 2004. – № 2. – С. 4–11.

51. Прокопюк О.С., Липина О.В., Мусатова И.Б. О клинической эффективности криоконсервированной сыворотки кордовой крови человека // Проблемы криобиологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 535–537.

52. Милованов А.П., Долженко Т.А., Давтян Т.А. Морфологическая диагностика и патогенез неразвивающейся беременности при антифосфолипидном синдроме // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 9–13.

53. Трифонов В.Ю., Прокопюк В.Ю., Зайченко А.В. Криоконсервированная сыворотка кордовой крови в восстановлении репродуктивной функции при антифосфолипидном синдроме // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 75–84.

54. Пат. 53390 Україна, МПК А61К35/16, А61Р15/06, А61Р31/06. Спосіб лікування акушерського антифосфоліпідного синдрому / Трифонов В.Ю., Прокопюк В.Ю., Прокопюк О.С., Ліпіна О.В.; Заявник і патентовласник ІПК і К НАН України – № 201002595; заявл. 09.03.10; опубл. 11.10.10. – Бюл. № 19.

55. Мозговий Ю.С., Берегова Ю.П., Ліпіна О.В. Порівняльна характеристика протекторної дії “Кріокорду-С” і біотриту в профілактиці патології печінки та органів репродуктивної системи // Проблемы криобиологии. – 2003. – № 1. – С. 81–84.

56. Шідловський О.В., Декайло М.І., Чепіль І.В. Застосування препаратів фетоплацентарного комплексу у хворих з хронічною хірургічною патологією // Проблемы криобиологии. – 2001. – № 3. – С. 86.

57. Попович Я.А. Комплексное хирургическое лечение синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 2008. – 22 с.

58. Пат. 32152 Україна, МПК А61В317/00, А61К35/16. Спосіб лікування стриктур стравоходу / Клименко В.М., Тугушев А.С., Ліпіна О.В. та ін. Заявники і патентовласники ІПК і К НАН України, ДП “Міжвідомчий науковий центр криобіології і криомедицини НАН, АМН та МОЗ України” – № 200713459; заявл. 03.12.07; опубл. 12.05.08. – Бюл. № 9.

К главе 1

Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на течение стабильной стенокардии

1. Добровольский А.Б., Панченко Е.П., Карпов Ю.А. Роль компонентов системы фибринолиза в атеротромбогенезе // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 68–72.
2. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно–сосудистой патологии // Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 103–104.
3. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ, М., 1981. – С. 23–24.
4. Brunner E., Smith G.D., Marmot M., Canner R. Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen // Clinical Medicine. – 1996. – Vol. 347, № 9007. – P. 1008–1013.
5. Азизова О.А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза // Эфферент. Терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 24–31.
6. Lovstad R. A. Cathelamine stimulation of copper dependent haemolysis: protective action of superoxide dismutase, catalase, hydroxyl radical scavengers and serum proteins (ceruloplasmin, albumin, and apotransferrin) // Acta pharmacol. toxicol. – 1984. – Vol. 54. – P. 340–345.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48–61.
8. Малая Л.Т. Исследование некоторых нейрогуморальных факторов при атеросклерозе и коронарной недостаточности в клинике и эксперименте. – Тр. VIII съезда терапевтов УССР. – К.: Здоров'я, 1967. – С. 39
9. Nanaka K., Sucischi K. The coagulation and fibrinolysis systems and atherosclerosis // Lab. Invest. – 1993. – Vol. 69. – P. 5–17.
10. Yin T., Sandhu G., Wolfgang C et al. Tissue-specific pattern of stress rinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney // J. Biol. Chem. – 1997. – **Vol. 272, № 32. – С. 135–138.**
11. Репин В.С. Трансплантация клеток: новые реальности в медицине Трансплантация фетальных тканей и клеток: Сб. науч. ст./ Под ред. В.И. Кулакова, Г.Т. Сухих // Бюл. экспер. биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, Прил. 1. – С. 14–28.
12. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. – М.: БЭБиМ, 1998. – 200 с.
13. Шепітько В.І., Козлова В.П., Юрченко Т.М., Строна В.І. Морфологічні аспекти механізму дії нативних і кріоконсервованих трансплантатів плаценти в експерименті // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 294–295.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 479–490.

15. Schroepfer G. Sterol biosynthesis // *Ann Rev Biochim.* – 1981. – Vol. 50. –
P. 585–621.
16. Gottlieb R.A., Burleson K., Kloner R. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1621–1630.
17. Hockenbery D.M., Oltvai Z., Yin X. et al. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis // *Cell.* – 1993. – Vol. 75. – P. 241–251.
18. Чалисова Н.И., Хавинсон В.Х. Исследование цитокинов в культуре нервной ткани // *Рос. физиол. журнал.* – 1999. – Т. 85, №1. – С. 29–35.
19. Jorgensen M., Bonnevie-Nielsen V. Increased concentration of the fast-acting plasminogen activators inhibitor in plasma associated with familial venous thrombosis // *Br. J. Haemat.* – 1987. – Vol. 65. – P. 175–180.
20. Румянцев Г.Е. Тканевая терапия. – М.: Росиздат, 1950. – 130 с.
21. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. – Л.: Наука, 1982. – 288 с.
22. Yost H., Lindquist S. Heat shock protein affect RNA processing during heat shock response // *Mol. Cell. Biol.* – 1991. – Vol. 11. – P. 1062–1073.
23. Ширшев С.В. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия хорионического гонадотропина // *Успехи соврем. биол.* – 1998. – Т. 118, № 1. – С. 69–84.
24. Шумаков В.И. Трансплантация органов и тканей – настоящее и будущее // *Вестник РАМН.* – 1999. – № 10. – С. 46–47.
25. Аширметов А.Х., Краковский М.Э. Использование антипирина для оценки активности ферментативной монооксигеназной системы печени // *Лаб. дело.* – 1990. – № 1. – С. 16–20.
26. Богоявленский В.Ф., Курашов М.И., Милославский Я.М. Микроциркуляция и реологические свойства крови при атеросклерозе // *Врачебное дело.* – 1988. – № 8. – С. 26–29.
27. Филатов В.П. Несколько соображений по поводу пересадки роговицы // *Совр. вестник офтальмологии.* – 1933. – Т. II, Кн. 2. – С. 141.
28. Рунович А.А., Курильская Т.Е., Кузнецова Э.Э. и др. Влияние аллотрансплантации фетальных тканей на течение ишемической болезни сердца. В кн.: *Трансплантация фетальных тканей и клеток человека.* – М., 1996. – С. 86–91.
29. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Шепітько В.І. та ін. Використання кріоконсервованої плаценти в лікувальній практиці // *Трансплантологія.* – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 32–37.
30. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Лабораторная диагностика состояния антикоагулянтной функции сосудистой стенки // *Лаб. дело.* – 1988. – № 7. – С. 32 – 35.
31. Конышев В.А. Связывание и транспорт веществ альбумином сыворотки крови // *Вопросы мед. химии.* – 1973. – Т. 19, № 4. – С. 339 – 350.

32. Багдасарьян С.Н., Троицкий Г.В., Алахов Ю.Б. Модификация сывороточного альбумина при патологии // Докл. АН СССР. – 1980. – Т. 255, № 1. – С. 222–224.
33. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лаб. дело. – 1983. – № 6. – С. 17–19.
34. Грищенко В.И., Бобырева Л.Е., Шепитько В.И., Юрченко Т.Н. Клинические основы применения криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета: Тез. Докладов II Рос. конгресса по патофизиологии с международным участием „Патофизиология органов и систем. Тип. патол. процесса (экспериментальный и клин. аспекты). – М., 2000. – С. 315.
35. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология – 2000. – № 8. – С. 65–73.
36. Климов А.П., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер, 1999. – С. 129–166.
37. Васильев А.В. Изучение закономерностей культивирования эпидермальных кератиноцитов для восстановления кожных покровов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1993. – 27 с.
38. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Давлетов К.К. и др. Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклеротического поражения // Кардиология. – 1995. – № 4. – С. 18–23.
39. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Котлова Т.Ю., Родионов С.Ю. Возможные механизмы метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей // Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. – Москва, 1996. – С. 28–30.
40. Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М. и др. Влияние метаболической терапии на внутриклеточный уровень антиоксидантной системы больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Клин. медицина. – 2000. – № 1. – С. 40–43.
41. Innerarity T., Young S., Porsay K. et al. Structural relationship of human apolipoprotein B-48 to apolipoprotein B-100 // J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 80. – P. 1794–1798.
42. Грищенко В.І., Прокопюк О. С., Юрченко Т.Н., Строна В.І. Заготівля, кріоконсервування екстрактів фетальних тканин та їх клінічне застосування: Метод. рекомендації. – Харків, 1999. – 4 с.

К главе 2

Клиническая эффективность применения криоконсервированного экстракта плаценты человека при генерализованном пародонтите

1. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит). – Киев, 1999. – 216 с.
2. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнев В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонтита // *Стоматология*. – 2003. – № 1. – С. 61–64.
3. Кабаков Б.Д., Бельчиков Э.В. Вопросы иммунологии пародонтоза. – Ленинград: Медицина, 1972. – 188 с.
4. Грудянов А.И., Безрукова И.В., Охупкина Н.Б. Быстро прогрессирующий пародонтит в молодом возрасте, протекающий на фоне хронического гепатита С, цирроза печени, железодефицитной анемии и тромбоцитопении (клиническое наблюдение) // *Пародонтология*. – 2000. – № 2. – С. 3–8.
5. Борисенко А.В., Коленко Ю.Г. Оценка вариантов течения патологического процесса в тканях пародонта с позиции компенсации иммунной системы // *Современная стоматология*. – 2000. – № 1. – С.42–45.
6. Мащенко И.С., Чернова Ю.В., Чарун Ю.И. Клинические, биохимические и иммунологические аспекты возникновения начальной степени генерализованного пародонтита // *Вісник стоматології*. – 2001. – № 3. – С. 8.
7. Мащенко И.С., Сербиненко Е.В. Определение бактерицидного и антиоксидантного потенциала нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом // *Современная стоматология*. – 2003. – № 1. – С. 51–53.
8. Чумакова Ю.Г., Запорожец Н.Н., Мороз О.В. Состояние местного иммунитета полости рта и системного иммунитета у лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом // *Вісник стоматології*. – 2002. – № 1. – С. 22–24.
9. Сафаров А.Г., Кадагидзе З.Г., Хазанов В.В. и др. Иммунологический статус при заболеваниях пародонта и 12-ти перстной кишки // *Стоматология*. – 1985. – № 3. – С. 29–31.
10. Боровский Е.В., Ионов И.Д., Кац М.М., Шевченко А.К. Исследование анафилактической аутоенсибилизации больных с пародонтитом // *Стоматология*. – 1990. – № 5. – С. 9–11.
11. Matarasso S., Bozzini V., Vaia E. La patogenesi fagocitaria delle parodontiti. Nota II: Parodontiti associate a deficit quantitativi della funzione fagocitaria. // *Minerva Stomatol.* – 1987. – Vol. 36, Nil. – P. 839–844.
12. Monefeldt K., Tollefsen T. Serum IgG antibodies reactive with lipoteichoic acid in adult patients with periodontitis // *J. Clin. Periodontol.* – 1989. – Vol. 6, № 8. – P. 519–524.
13. Nicolopoulou-Paraskevas A.A., Johannessen A.Ch., Kristoffersen T. Deposits of immunoglobulins, complement, and immune complexes in inflamed human gingiva // *Acta Odontol. Scand.* – 1987. – Vol. 45, № 3. – P. 187–193.
14. Заверна А.М. Клініко-імунологічні критерії застосування імунокоректорів для лікування захворювань пародонта і слизової оболонки

ротової порожнини // Матеріали I (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ. – 1999. – С. 202–203.

15. Мащенко И.С., Косенко К.Н., Самойленко А.В. Этиотропное и патогенетическое обоснование дифференцированных подходов к терапии генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 23–25.

16. Гудар'ян О.О. Зміни цитохімічної та фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на генералізований пародонтит та пародонтоз: шляхи корекції // Матеріали I (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ. – 1999. – С. 193 – 194.

17. Дегтяренко Т.В., Макулькин Р.Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. – Одесса: Маяк, 1997. – Том 1. – 186 с.

18. Борисенко А.В. Применение витаминов А, Е, К в комплексном лечении пародонтоза : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1983. – 23 с.

19. Белоклицкая Г.Ф. Продукты из Aloe Vera в стоматологии // Современная стоматология. – 2000. – № 3 (11). – С. 25–28.

20. Dehin R. Zielony lekarz pan doktor Aloes. – Warszawa: Bibliofal, 1996. – 276 p.

21. Силенко Ю.І., Хребер М.В. Динаміка показників імунітету хворих на генералізований пародонтит при комплексному лікуванні з застосуванням тималіну // Український стоматологічний альманах. – 2003. – № 1. – С. 23–25.

22. Саяпина Л.М., Рыбалов О.В. Сравнительный аспект влияния отдельных новых антиоксидантов и противовоспалительных препаратов на процессы пероксидации при воспалении в мягких тканях, прилежащих к слюнным железам // Вестник стоматологии. – 1997. – № 1. – С. 53–58.

23. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита // Стоматология. – 2001. – № 1. – С 26 – 34.

24. Окислительно-воосстановительный гомеостаз в норме и при патологии / Барабой В.А., Сутковой Д.А. / Под общ. Ред. Зозуля Ю.А. – Киев: Наук. Думка, 1997. – 420 с.

25. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. – К.: Здоров'я, 1982. – 120 с.

26. Сафарян М.Д., Амадуни В.Г., Карагезян К.Ф. Перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов и антиокислительная активность у больных неспецифическими заболеваниями легких // Физико-химическая биология и биотехнология в медицине. – Ереван, 1984. – С. 51.

27. Lunes J., Halloran S.P., White A.G., Dormandy T.L. Free radical oxidation (peroxidation) products in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis // J. Reumatol. – 1981. – V. 8. – P. 233–245.

28. Перова А.И. Экспериментально-клиническое обоснование

применения лецитин-антиоксидантного комплекса при лечении генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 2002. – 24 с.

29. Филатов В.П. Тканевая терапия (Учение о биогенных стимуляторах). – М.: Знание, 1955. – 48 с.

30. Cohen C.V., Jonsen A.R. The Future of the Fetal Tissue Bank // Science. – 1993. – Vol. 262. – P. 1663–1665.

31. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Котлова Т.Ю., Родионов С.Ю. Возможные механизмы метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей // Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. – Москва, 1996. – С. 28–30.

32. Питько В.А. Механизмы иммунологического действия фетальных препаратов при экспериментальном воспалительном процессе // Пробл. криобиологии. – 2000. – № 4. – С. 72–75.

33. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П. Концепция клеточной терапии // Пробл. криобиологии. – 2000. – № 1. – С. 3–13.

34. Цепов Л.М., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.

35. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области: Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Рабухиной, Н. М. Чупрыниной. – М.: Медицина, 1991. – 368 с.

36. Иммунологические методы / Под ред. Т. Фримеля: Пер с нем. – М.: Медицина, 1987. – 357 с.

37. Mancini J., Carbonare A.O., Naremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–238.

38. Гриневич Ю.А., Алферов А.И. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

39. Профилактика и лечение невынашивания беременности при лейкоцитарной несовместимости: Метод. рекомендации / Сост. В. Д. Исаева и др. – УИУВ, МЗ СССР. – Харьков. – 1975. – 9 с.

40. Патент України 35192А, МПК 6, А 61, К 35/00. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / Грищенко В.І., Куцевляк В.І., Куцевляк В.Ф. та інші. – № 99094885; Заявл. 01.09.1999; Опубл. 15.03.2001, Бюл. №2 – П. – С. 1.33.

41. Fernandez M.D., Correa R., Del Rio M., De La Fuente M. Effects in vitro of several antioxidants on the natural killer function of aging mice // J. Immunol. – 1999. – Vol. 163, № 9. – P. 4747 – 4753.

К главе 3

Использование современных биотехнологий в терапии и профилактике осложнений в диабетологии

1. Юрченко Т.М., Строна, В.І. Прокопюк О.С. та ін. Обґрунтування використання тканин фетоплацентарного комплексу у лікувальній практиці // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 202–204.
2. Грищенко В.И., Прокопюк О.С., Юрченко Т.Н., Грищенко Н.Г. Фундаментальные и клинические аспекты клеточной терапии // Доктор. – 2004. – № 4. – С. 5–9.
3. Грищенко В.І., Шепітько В.І., Строна В.І. та ін. Зміна активності дегідрогеназ, вміст гормонів та стан ліпопероксидації в алогенній плаценті в залежності від дії низьких температур // Проблемы криобиологии. – 2004. – № 1. – С. 62–69.
4. Грищенко В.И., Юрченко Т.Н. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства, перспективы клинического применения. – Киев: 2011. – 268 с.
5. Патент України 39046А, А61К 38/28. Спосіб лікування інсулінзалежного цукрового діабету / Бобирьова Л.Є., Дворник І.Л., Муравлева О.В., Бобирьов В.М., Шепітько В.І., Юрченко Т.М.; Заявл. 23.01.2001; Опубл. 15.05.2001. – Бюл. № 4.
6. Юрченко Т.М., Строна В.І., Прокопюк О.С. та ін. Обґрунтування використання тканин фетоплацентарного комплексу у лікувальній практиці // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 202–204.
7. Патент України 45675А, А61К 35/50. Спосіб комплексного лікування синдрому діабетичної стопи / Берчун В. В., Бобирьова Л.Є., Бобирьов В. М., Берчун Н. В.; Заявл. 31.05.2001; Опубл. 15.04.2002. – Бюл. № 4.
8. Патент України 32295А, А61К 31/00. Спосіб лікування порушень фертильності у хворих на цукровий діабет / Бобирьова Л.Є., Гончаренко О.В., Шепітько В.І., Грищенко В.І., Бобирьов В.М., Прокопюк О.С.; Заявл. 19.02.1999; Опубл. 15.12.2000. – Бюл. № 7–II.
9. Патент України 32254А, А61К 31/00. Спосіб лікування хронічного пієлонефриту у хворих на цукровий діабет / Бобирьова Л.Є., Катеренчук В.І., Шепітько В.І., Юрченко Т.М., Бобирьов В.М., Куроедов Л.Ф.; Заявл. 29.01.1999; Опубл. 15.12.2000. – Бюл. № 7–II.
10. Грищенко В.И., Бобырева Л.Е., Бугаев В.Н., Шепитыко В.И. и др. Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинзависимого сахарного диабета // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. № 3 –С. 102–104.

К главе 4

Особенности комплексного лечения подагрического артрита у больных с ожирением путем применения криоконсервированного экстракта плаценты

1. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение // Терапевтический архив. – 2010. – № 1. – С. 64–67.
2. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т 19. – № 10. – С. 614–617.
3. Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А. Подагра – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 83 с.
4. Яцишин Р.І. Особливості клініко-біохімічних порушень у хворих на подагричний артрит на фоні метаболічного синдрому та методи їх корекції / Р.І. Яцишин, В.В. Мигович // Український ревматологічний журнал. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 50–54.
5. Синяченко О.В. Подагра як причина і маніфестація метаболічного синдрому / О. В. Синяченко, В. М. Петрова, Н. О. Володкіна, В. А. Толстой // Матеріали конференції “Метаболічний синдром в практиці терапевта”.– Харків, 2008.– С. 75–76.
6. Яцишин Р.І. Особливості клініко-біохімічних порушень у хворих на подагричний артрит на фоні метаболічного синдрому та методи їх корекції / Р. І. Яцишин, В. В. Мигович // Український ревматологічний журнал. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 50–54.
7. Свінціцький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко. – К.: Книга плюс, 2006. – 473 с.
8. Фисенко В.П. Подагрический артрит: патогенез и принципы действия лекарственных средств / В.П.Фисенко // Врач. – 2006. – [№ 14.](#) – [С. 3–7.](#)
9. Синяченко О.В. Метаболічний синдром при подагрі / О.В. Синяченко // Внутрішня медицина. – 2007. – № 3.
10. Сидорова А.С. Структура метаболічного синдрому у больных подагрой молодого возраста / А.С. Сидорова, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 74, № 7. – С. 99.
11. Проценко Г.О. Особливості перебігу подагри у осіб жіночої статі / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 20.
12. Більченко О.В. Эректильная дисфункция как кардиологическая проблема / О.В. Більченко // Здоров'я України. – 2011. – № 2. – С. 48–49.
13. Верткин А.Л. Поднимем мужской вопрос: снова обсуждаем эректильную функцию / А.Л.Верткин, А.А.Водолазская, Е.К.Кривцова / Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 7.
14. Борткевич О.П. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції/ О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська / Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 69–71.

15. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2010. – Т. 3. – 1004 с.
16. Комаров Ф.И. К уточнению роли диеты как фактора риска подагры / Ф.И. Комаров, А.Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 1. – С. 80.
17. Chen WL, Chen HI, Loh CH. Acute gouty arthritis after taking sildenafil: an old disease with a new etiology. // J Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 210–211.
18. Казимирко В.К. Ревматология / В.К. Казимирко, В.М. Коваленко. – Донецк: Заславский А.Ю., 2009. – 443 с.
19. Ждан В.М., Стародубцев С.Г., Волкова О.А. Застосування препарату «Целекоксиб» у лікуванні гострого подагричного артрити // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 75–76.
20. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2010. – № 5. – С. 5–8.
21. Грищенко В.І. Перспективи використання клітинних препаратів при репаративно-регенеративних процесах в організмі / В. І. Грищенко, О. І. Гончарук, Т. П. Петренко, Н. О. Волкова, В. В. Парфьонова, В. О. Литовченко // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 87–88.
22. Грищенко В.І., Гольцев А.М. Модифікація стану лімфогемопоетичного комплексу організму в умовах застосування продуктів фетоплацентарного комплексу // Трансплантологія. – 2001. – Том 2. – № 1. – С. 32–41.
23. Филатов В.Ф., Журавлев А.С., Прокопюк О.С., Журавлев В.А., Строна В.И. Опыт применения фетоплацентарных тканей при лечении некоторых лор-заболеваний // Матеріали ювілейної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народж. О.С. Коломійченка. – Київ. – 1998. – С. 146–151.
24. Черемской А.К. Влияние криоконсервированного экстракта плаценты на морфофункциональные показатели лабораторных животных при общем охлаждении / А. К. Черемской, О. С. Прокопюк, Г. И. Губина-Вакулик, В. В. Чижевский // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія, 2006.
25. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники криоконсервованої плаценти і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів.: Автореф дис. ... д-ра мед.наук. – Харків, 2004. – 40 с.
26. Юрченко Т.Н. Антиатерогенные эффекты действия криоконсервированной плаценты / Т. Н. Юрченко, И. И. Кондаков // Матеріали 3 Всероссийского симпозиума «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», 25–26 апреля 2007 г. – Москва, ЦИТО. – С. 48–49.
27. Пучковская Н.А., Гончаренко С.Н., Гончарук А.Н. и др. Тканевая терапия. – К.: Здоров'я, 1975. – 206 с.

28. Филатов В.П. Тканевая терапия (лечение биогенными стимуляторами тканевого происхождения). – Ташкент, 1943. – 112 с.
29. Филатов В.П. Тканевая терапия (Учение о биогенных стимуляторах). – М.: Знание, 1955. – 48 с.
30. Репин В.С., Сухих Т.Г. Медицинская клеточная биология. – М., Российская академия медицинских наук: БЭБиМ. – 1998. – 200 с.
31. Страна В.И., Степанов А.В., Прокопюк О.С. Плазмоферез и имплантация плацентарной ткани в комплексе лечения атеросклероза у больных ИБС // Медицина сегодня и завтра. – Харьков. – 1997. – Вып. 2. – С 54–55.
32. Филатов В.Ф., Журавлев А.С., Юрченко Т.Н. и др. Опыт использования фетоплацентарных тканей в ринологической практике // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 1998. – № 5. – С. 123–125.
33. Грищенко В.І., Бобирьова Л.Є., Дворнік І.Л., Шепітько В.І. Особливості використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії цукрового діабету I типу // Матер. наук. -практ. конф.: „Сучасні напрямки розвитку ендокринології”. – Харків, 2003. – С. 51–52.
34. Куцевляк В.Ф., Гольцев А.Н., Останкова Л.В., Семенченко А.Ю., Страна В.И., Грищенко В.В. Изучение влияния криоконсервированного экстракта плаценты человека на течение экспериментального пародонтита у крыс // Вісник стоматології. – 2004. – № 1. – С. 6–11.
35. Грищенко В.В. Оценка эффективности применения препаратов криоконсервированных фетоплацентарных тканей человека в комплексном лечении пародонтита // Вестник РГМУ. – № 2 (28). – 2003. – С. 158–159.
36. Грищенко В.И., Гольцев А.Н. Трансплантация продуктов фетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения // Проблемы криобиологии. – 2001. – № 1. – С. 54–85.
37. Farrant J., Walter C., Lee H. et al. Structural and functional aspects of biological freezing techniques // J. Microscopy. – 1977. – Vol. 123. – P. 17–34.
38. Грищенко В.І., Щербіна М.О., Танько О.П. Впровадження новітніх технологій в акушерство та гінекологію // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1999. № 6. – С. 110–113.
39. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої плаценти та вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів // Автореф. дис. ... док. мед. наук, Харків, 2004. – 40 с.
40. Ломако І.В., Луценко Н.С., Кириченко І.М. Застосування кріоконсервованої плацентарної тканини у жінок із дефіцитом естрогенів // ПАГ. – 2000. – № 6. – С. 110–113.
41. Кондаков И.И., Юрченко Т. Н., Жуликова Е.П. Экспериментальная гиперхолестеринемия и липидкорректирующие эффекты при введении криоконсервированной плаценты // Світ медицини та біології. – 2007. – № 1 – С. 46–50.

42. Кондаков И.И. Антиатерогенные эффекты фетоплацентарного комплекса в обратном развитии экспериментального атеросклероза // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 122–123.
43. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства, перспективы клинического применения. Под ред. В.И. Грищенко, Т.Н. Юрченко. – 2011. – 268 с.
44. Капустянська А.А. Спосіб лікування загострення хронічного подагричного артриту / В.М. Ждан, В.І. Шепітько, А.А. Капустянська // Патент на корисну модель № 51217, заявлено 24.12.2009, № заявки и 2009 13477, зареєстровано 12.07.2010 – Бюл. № 13.

К главе 5

Использование препаратов хориальной ткани в коррекции состояния системы мать-плацента-плод при материнско-плодовой инфекции

1. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М.: Медицина, 2004. – 494 с.
2. Дыбан А.П. Очерки патологической эмбриологии человека. – Л.: Медгиз, 1956. – 228 с.
3. Gantert M., Been J.V., Gavilanes A.W. et al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30, Suppl. – P. S21–30.
4. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Johnson D.C. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes // Clin. Perinatol. – 2005. – Vol. 32, № 3. – P. 523–559.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 № 906 про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги “Перинатальні інфекції” [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7446>
6. Brito V., Niederman M.S. Pneumonia complicating pregnancy // Clin Chest Med. – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 121–132.
7. Vrachnis N., Vitoratos N., Pliodromiti Z. et al. Intrauterine inflammation and preterm delivery // Ann. N Y Acad Sci. – 2010. – Vol. 1205. – P. 118–122.
8. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий – Екатеринбург: УрО РАН, 2009. – 584 с.
9. Питько В.А. Нові підходи в лікуванні жінок з підгострими захворюваннями придатків матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук – Харків, 1999. – 46 с.
10. Босацкий В.М. Лечение хронических воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов подсадками консервированной хориальной ткани ранних сроков беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Черновцы, 1975. – 20 с.
11. Лахно І.В. Застосування кріоконсервованої суспензії плаценти для

лікування фетоплацентарної недостатності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Харків, 1999. – 23 с.

12. Писаревский А.А., Опиненко Н.А., Журавлёв И.В. Функциональная активность тканей плаценты, селезёнки и печени при гнойно-септических заболеваниях в условиях экстракорпоральной детоксикации // Хирургия. – 1998. – № 7. – С. 40–43.

К главе 6

Патогенетические основы усовершенствования вспомогательных репродуктивных технологий

1. Жилка Н. Стан репродуктивного здоров'я в Україні / Н. Жилка, Т. Іркіна, В. Стешенко. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія наук, Інститут економіки, 2001. – 68 с.

2. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. – Москва: МИА, 2000. – 782 с.

3. Чайка В. К. Деякі генетичні аспекти жіночої репродукції / В. К. Чайка, О. М. Носенко // 36. наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 844–850.

4. Юзько А.М. Репродуктивные технологии сегодня и завтра / А. М. Юзько // Жіночий лікар. – 2007. – Т. 14, № 6. – С. 11–15.

5. Чайка В.К. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності / В. К. Чайка, А. В. Чайка, Ф. О. Ханча // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 5. – С. 70–73.

6. Дубоссарская З. М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / З. М. Дубоссарская, А. И. Миляновский, В. Г. Коляденко. – Київ: Здоров'я, 2003. – С. 115–118.

7. Иванюта Л.И. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний внутренних половых органов и бесплодия у женщин: Методические рекомендации / Под ред. Л. И. Иванюты. – Киев, 2004. – 21 с.

8. Жилияев Н.И. Неспецифические воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин / Н. И. Жилияев. – Тернополь, Медицинская академия, 2007. – 199 с.

9. Опыт лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ по абсолютным показаниям за бюджетные средства / В. К. Чайка, В. В. Луцук, И. К. Акимова, М. В. Попова // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 13.

10. Early endometrial changes following successful implantation: 2 and 3-dimensional ultrasound study / E. Zohav, I. Bar-Hava, S. Meltzer [et al.] // Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 255–256.

11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
12. Серов В. Н. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция / В. Н. Серов, М. В. Царегородцева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 32–36.
13. Сухих В.Н. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / В. Н. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – С. 17–24. (приложение)
14. Сидельникова В.М. Глюкокортикоиды в акушерской практике – за и против / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 3–6.
15. Сидельникова В. М. Иммунные аспекты привычной потери беременности: / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих // Материалы 5-го Российского форума "Мать и дитя". – Москва, 2003. – С. 202–203.
16. Линева О.И. Патологоиммунологические аспекты развития хронического сальпингоофорита и пути их коррекции / О. И. Линева, Е. П. Шатунова, М. А. Каганова // Русский Медицинский Журнал. – 2006. – Т. 14, № 18. – С. 1301–1304.
17. Батырова. А.К. О диагностическом и прогностическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки / А. К. Батырова, Н. Н. Мезинова, Л. Б. Шаронина // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 71–73.
18. Буянова С.Н. Применения препарата „Галавит” у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. О. Пескова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2004. – Т. 4, № 6. – С.67–71.
19. Узлова Т.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия / Т. В. Узлова, Г. Ю. Кнорринг, Е. В. Воронина // Жіночий лікар. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 36–38.
20. Кварцяний О.О. Клініко-експериментальне обґрунтування комбінованого застосування антибіотиків і імуномодуляторів в комплексному лікуванні гострих неспецифічних запальних процесів придатків матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2005. – 22 с.
21. Конько Д.І. Клініко-імунологічні особливості підгострого сальпінгоофориту і його комплексне лікування з застосуванням гемокорду: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2005. – 19 с.
22. Матвеева Н. К. Применение иммунокорректоров в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов / Н. К. Матвеева, Т. Н. Лапик, Е. И. Сотникова // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2005. – № 5. – С. 48–49.
23. Иванюта Л. И. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний внутренних половых органов и бесплодия у женщин: Методические рекомендации / Под ред. Л. И. Иванюты. – Киев, 2004. – 21 с.

24. Коррекция т-активином вторичного иммунодефицита при воспалительных заболеваниях внутренних гениталий женщин / О. К. Погодин, Л. А. Самородинова, Н. К. Матвеева, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 4. – С. 40–43.
25. Котлик Ю. А. Нарушения в организме женщин при бесплодии иммунологического генеза и способы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2004. – 124 с.
26. Чернишова Л. Є. Підвищення ефективності лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення з урахуванням імунологічних змін в організмі жінки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Донецьк, 2004. – 20 с.
27. Грищенко В. І. Вплив тканинних біостимуляторів на імунологічні показники у жінок з підгострим сальпіного-оофоритом / В. І. Грищенко, В. А. Питько, Н. П. Субота // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2000. – № 3. – С. 27–31.
28. Питько В. А. Влияние криоэкстракта хориона на состояние иммунитета у женщин с подострым сальпингоофоритом / В. А. Питько, В. И. Грищенко, Н. П. Суббота // *Проблемы криобиологии*. – 2000. – № 1. – С. 81–85.
29. Плацента – источник биологически активных веществ / Р. Морозова, Е.Козулина, И. Николенко [и др.] // *Український біохімічний журнал*. – 1999. – Том 4, № 4. – С. 21–29.
30. Ломакин М. С. Биологически активные вещества, ассоциированные с плацентой / М. С. Ломакин, Н. Г. Арцимович // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 9. – С. 6–9.
31. Шепітько В. І. Морфофункціональний стан структурних елементів яєчника після алотрансплантації плаценти / В. І. Шепітько // *Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології*. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – Вип. 5 (51). – С. 339–346
32. Beaconsfield P. The placenta / P. Beaconsfield, G. Birdwood, U. P. Beaconsfield // *Scientific American*. – 1980. – Vol. 243, № 2. – P. 80–90.
33. Datta P. Spectroscopic and chromatographic evidences of NADPH in human placental extract used as wound healer / P. Datta, D. Bhattacharya // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2004. – Vol. 34, № 5. – P. 1091–1098.
34. Ширшев С. В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций / С. В. Ширшев // *Успехи современной биологии*. – 1994. – Том 114, № 2. – С. 223–239
35. Kol S. Agonist trigger in the context of OHSS prevention: primum non nocere / S. Kol // *Human reproduction update*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 327–328.
36. Грищенко В.В. Оценка эффективности применения препаратов криоконсервированных фетоплацентарных тканей человека в комплексном лечении пародонтита / В. В. Грищенко // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2003. – № 2 (28). – С. 158–159.
37. Мошко Ю. А. Криоконсервирование сыворотки кордовой крови, определение ее биологической активности и клинической эффективности в

терапии хронических сальпингоофоритов: дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2003. – 138 с.

38. Грищенко В. І. Застосування тканинних біопрепаратів в лікуванні хворих з запальними процесами придатків матки / В. І. Грищенко, В. А. Пітько, О. В. Нерадовська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2000. – С. 420–422.

39. Canine bone marrow cells differentiate into hepatocyte-like cells and placental hydrolysate is a potential inducer / S. Neo, T. Ishikawa, K. Ogiwara [et al.] // *Research in veterinary science*. – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 1–6.

40. Growth-promoting activity of Hominis Placenta extract on regenerating sciatic nerve / T. B. Seo, I. S. Han, J. H. Yoon [et al.] // *Acta pharmacologica Sinica*. – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 50–58.

41. Клименко Н. А. Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко, В. В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 3. – С. 270–274.

42. Використання кріоконсервованої плаценти в лікувальній практиці / В. І. Грищенко, О. С. Прокопюк, В. І. Шепітько [и др.] // *Трансплантологія*. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 32–37.

43. Грищенко В. И. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине / В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк // *Трансплантологія*. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 123–129.

44. Serial estimation of Th1:th2 cytokines profile in women undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer / E. Kalu, S. Bhaskaran, M. Y. Thum [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2008. – Vol. 53, № 3. – P. 206–211.

45. Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappaB and AP-1 in PMA-differentiated THP-1 cells / S. S. Kang, S. S. Woo, J. Im [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2007. – Vol. 7, № 11. – P. 1488–1495.

46. Изучение влияния экстракта плаценты и нейроткани на мембранно-метаболическую функцию митохондрий и микросом из печени крыс в системе in vitro / В. И. Страна, Т. Н. Юрченко, В. В. Рязанцев // *Проблемы криобиологии*. – 2002. – № 4. – С. 24–29.

47. Шепітько В. І. Структурно-функціональні показники кріо консервованої плаценти і вплив її трансплантації на морфо функціональний стан ряду внутрішніх органів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харків, 2004. –

40 с.

48. Куцевляк В. Ф. Иммунокорригирующий эффект кріоконсервированных фетальных тканей при экспериментальном пародонтите / В. Ф. Куцевляк, А. Н. Гольцев, В. В. Грищенко. // *Матеріали Науково-парктичної конференції „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології”* (Київ, 25–26 березня 2004 р.). – Київ, 2003. – С. 97–98.

К главе 7

Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови на репродуктивную функцию пациенток с антифосфолипидным синдромом

1. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – М.: Руссо, 2001. – 344 с.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра. – 2004. – 440 с.
3. Backos M., Rai R., Baxter N. et al. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // Br J. Obstet Gynaecol. – 1999. – Vol. 106. – P. 102–107.
4. Francis J., Rai R., Sebire N.J. et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome // Hum Reprod. – 2006. – № 7. – P. 435–42.
5. Mak I.Y., Brosens J.J., Christian M. et al. Clin Regulated expression of signal transducer and activator of transcription, Stat5, and its enhancement of PRL expression in human endometrial stromal cells in vitro // Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87, № 6. – P. 2581–2588.
6. Ruiz–Irastorza G., Crowther M., Branch W. et al. Antiphospholipid syndrome // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1498–1509.
7. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
8. Грищенко В.И., Прокопюк О.С. Перспективы и возможности использования плацентарной крови // Медицинские вести. – 1997. – № 4. – С. 26–27.
9. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П. Концепция клеточной терапии // Проблемы криобиологии. – 2000. – № 1. – С. 3–6.
10. Грищенко В.И., Прокопюк О.С., Ліпіна О.В. та інш. Заготівля, криоконсервування сироватки і плазми кордової крові та її клінічне застосування: Методичні рекомендації – Харків, 2000. – 11 с.
11. Ширшев С.В. Иммунология материнско–фетальных взаимодействий/ Ширшев С.В. – Екатеринбург: Изд–во УрО РАН, 2009. – 582 с.
12. Трифонов В.Ю., Прокопюк В.Ю., Прокопюк О.С. и др. Экспериментальное обоснование возможности прегравидарной профилактики антифосфолипидного синдрома // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 188–192.

13. Трифонов В.Ю., Прокопюк В.Ю., Зайченко А.В. Криоконсервированная сыворотка кордовой крови в восстановлении репродуктивной функции при антифосфолипидном синдроме // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т 21, № 1. – С. 75–84.

14. Velayuthaprabhu S., Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion // Ind. J. Med. Sci. – 2005. – Vol. 59, № 8. – P. 347–352.

К главе 8

Применение криоконсервированной ткани плаценты для лечения хронической гипоксии плода

1. Барков Л.А., Алещенко И.Е. Морфофункциональная характеристика плаценты при физиологической беременности и идиопатических нарушениях внутриутробного развития // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, № 7. – С. 35–39.

2. Aplin J.D. The cell biology of human implantation // Placenta. – 1996. – V. 17. – P. 269–276.

3. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М., 2008. – 271 с.

4. Kuzmina I.Y., Hubina-Vakulik G.I., Graham J. Burton. Placental morphometry and doppler flow velocimetry in cases of chronic human fetal hypoxia//European Journal of Obstetrics and Gynecology & Reproductive Biology. – 2004. – № 10. – P. 48–56.

5. Яковцова А.Ф., Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю. Губина-Вакулик Г.И. Влияние подкожной имплантации беременной крысе кусочка криоконсервированной плацентарной ткани на морфофункциональное состояние собственной плаценты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Москва. – 1999. – № 8. – С. 57–59.

6. Городков В.Н. Современные методы диагностики внутриутробной гипоксии плода // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – Москва. – Т. 1, № 1. – 2007. – С. 35–39.

7. Кузьмина И.Ю. Этиопатогенетические аспекты развития хронической гипоксии плода / В сб.: Сучасні аспекти репродуктології, перинатальної медицини та криобіології. – Харків. – 2003. – С. 97–101.

8. Куликова Н.Н., Ларичева И.П., Власова Л.И. Основные показатели гомеостаза при физиологически протекающих беременностях и послеродовом периоде: Метод. рекомендации. – М., 2009. – 26 с.

9. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – К.: Наук. думка, 2011. – С. 120.

10. Кузьмина И.Ю. Морфометрическая характеристика плаценты и ее сосудистого русла при фетоплацентарной недостаточности / Мат. IV Межд.

конгресса по Интегративной антропологии. – СПб.: – 2002. – С. 203–205.

11. Kuzmina I., Prokopuk O., Urchenko T. Cryopreservation of placenta Tissue and its Clinical Application / 6-th International Conference of Tissue Banking. – Edinburg. – Scotland. – 1997. – S. 16.

К главе 9

Патогенетическое обоснование алгоритма терапевтической коррекции при климактерическом синдроме и у беременных с реализацией резус-фактора

1. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. – М. – 1998. – 200 с.
2. H. Okano. Stem cell biology of the central nervous system // *Journal of Neuroscience Research*. – 2002. – Vol. 69. – P. 698–707.
3. Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. /Под ред. Г. Т. Сухих и Л. Н. Ерина. – М.: Медицина, 1996. – 125с.
4. Ширшев С.В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций // *Успехи совр. Биологии*. – 1993. – Т. 113, № 2. – С. 230–246.
5. Ширшев С.В., Кеворков Н.Н. Репродуктивные гормоны белково-пептидной природы как регуляторы иммунных реакций // *Успехи современ. биол.* – 1991. – Т. 111, вып. 5. – С. 683–697.
6. Deng W, Obrocka M, Fischer I, Prockop DJ. In vitro differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP// *Biochem Biophys Res Commun*. – 2001. – Vol. 282, №. 1. – P. 148–152.
7. Грищенко В.І., Кузьміна І.Ю., Губіна-Вакулик Г.І. Структурні зміни плаценти під впливом тканинної терапії// *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 1996. – № 5. – С. 67–69.
8. Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И. Влияние подкожной имплантации беременной крысе кусочка криоконсервированной плацентарной ткани на морфофункциональное состояние собственной плаценты // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – Москва. – 1999. – № 8. – С. 57–59.
9. Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю. Криоконсервированная ткань плаценты в терапии плацентарной недостаточности / В сб. Немедикаментозні методи лікування в акушерстві та гінекології. – Одеса. – 2000. – С. 51–53.
10. Грищенко В.И., Лазуренко В.В., Прокопюк О.С., Аралов О.Н. Использование криоконсервированной плацентарной ткани в лечении невынашивания беременности // *Проблемы криобиологии*. – 2003. – № ? – С. 76–80.
11. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Юрченко Т.М., Страна В.І. Плацентарна терапія акушерсько-гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку // Перша наук.-практ. міжнар. конф. „Репродуктивне

здоров'я сім'ї: проблеми та шляхи їх вирішення": Тези доп. – К., 1997. – С. 8–10.

12. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Танько О.Н., Потапова Л.В, Кульмина Н.Ю. Фетальная, клеточная и тканевая терапия: результаты и перспективы применения в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 6–8.

13. Татарчук Т.Ф., Сольский Я. П. Эндокринная патология. – К.: Заповит. – 300 с.

14. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.Г. Репродуктивная эндокринология. – Днепропетровск. – 2008. – 416 с.

15. Венцовский Б.М. Проблемы материнства и детства // Медицина Украины. – 1995. – № 1. – С. 9–11.

16. Зонина Р.М., Зорин Н.А., Роткина И.Е. и др. Сывороточные иммуноглобулины при резус-конфликтной беременности // Вопр. охр. матер. и детства. – 1983. – № 11. – С. 75–75.

17. Малахова Е.И. Взаимообусловленность нейроэндокринных и иммунных нарушений в патологии гестоза // Акушерство и гинекология. – 1993. – № 3. – С. 3–5.

18. Beer A.E., Quebbeman J.F., Johnson M.Z. Erithroblastosis, infection and autoimmunity//Am. J. Reprod. Immunol. – 1982. – V. 2. – 173 p.

19. Бондарь М.В. Клинико-патогенетические особенности и лечение гемолитической болезни новорожденных детей: Дис... докт. мед. наук: 14.01.10. – К., 1965. – 192 с.

20. Voto L., Margulies M. Perinatal Rh hemolytic disease: screening, treatment and personal experience // В кн. «Fetal Medicine» ed. F.Chervenak, A. Kurjak., Parthenon Publishing Group. New. York., London. – 1999. – P. 279–287.

21. Нерсисян В.М. Антирезус-гаммаглобулин. – Методические рекомендации. – Ереван. – 1977. – 16 с.

22. Duerbeck N.B., Seeds J.W. Rhesus immunization in pregnancy: a review//Obstet. Gynecol. Survey. – 1993. – V. 48, № 12. – P. 801–810.

23. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Под ред. чл.-кор. НАН и АМН Украины, проф. Г. К. Степанковской, проф. Б. М. Венцовского. – Київ: Здоров'я, 2000. – 672 с.

24. Зайнулина М.С. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе плацентарной недостаточности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2. – № 3(6). – С. 36–42.

25. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 79–83.

К главе 10

**Гормонально-цитокиновый профиль при нарушении процесса
рододовой перестройки и пути его коррекции**

1. Грищенко В.І., Гольцев А.Н. Модифікація стану лімфогемопоетичного комплексу організму в умовах застосування продуктів фетоплацентарного комплексу // Трансплантологія. – 2001. – № 3. – С. 5.
2. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Годзієва І.М. Ендогенна імунорегуляція вагітності // Інтегративна антропологія. – 2003. – № 2. – С. 20–28.
3. Іванюта С.О. Порушення скоротливої діяльності матки – одна з причин акушерських кровотеч // Зб. наук. праць асоц. акуш.-гінек. України. – К.: “ТМК”, 1999. – С. 84–87.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н. Руководство по безопасному материнству. – М.: “Триада-Х”, 1998. – 531 с.
5. Лазуренко В.В. Аномалії скорочувальної діяльності матки у роділь та їх корекція з використанням факторів охолодження: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Х., 2002. – 35 с.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – 444 с.
7. Резніченко Г.І. Пролонгована вагітність. – Запоріжжя, 1997. – 155 с.
8. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки. – СПб.: Элби, 1999. – 116 с.
9. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: Элби, 2003. – 287 с.
10. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МЕДпресс, 2000. – 320 с.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of post-term pregnancy. – Washington: the College, 1997. – Practice Patterns No.: 6.
12. Cell interactions: Cytokines. – N.Y.: American society of hematology, 2001. – 128 p.
13. Ciray H.N., Backstrom T., Ulmsten U. et al. Steroid hormone effects on intercellular communication between term pregnant human myometrial cells before labor // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 55, № 4. – P. 379–385.
14. Clarke J.R. Natural killer and natural cytotoxic cells are present at the maternal-fetal interface during mature pregnancy // Immunol. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 72, № 2. – P. 153–160.
15. Di Iorio R., Marinoni E., Cosmi E.V. New peptides, hormones and parturition // Gynecol. Endocrinol. – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 429–434.
16. Karalisk K., Goodwin G., Majzoub J. Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor // Nat. Med. – 1996. – Vol. 31, № 2. – P. 556–560.
17. Kelly R.W. Inflammatory mediators and parturition // Rev. Reprod. – 1996. – Vol. 1, № 2. – P. 89–96.
18. Leppert P.C. Proliferation and apoptosis of fibroblasts and smooth muscle cells in rat uterine cervix throughout gestation and the effect of the antiprogesterone onapristone // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178, № 2. – P.

713–725.

19. McLean M., Bisits A., Davies J. A placental clock controlling the length of human pregnancy // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 42, № 1. – P. 460–463.

20. Ogawa M., Hirano H., Tsubaki H. et al. The role of cytokines in cervical ripening: correlations between the concentration of cytokines and hyalurone acid in cervical mucus and the induction of hyalurone acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, № 3. – P. 105–110.

21. Petraglia F., Florio F., Nappi C. et al. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine and endocrine mechanisms // *Endocrinol. Rev.* – 1996. – Vol. 17, № 2. – P. 156–186.

22. Steinborn A., Sohn C., Sayehli C. et al. Spontaneous labour at term is associated with fetal monocyte activation // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 117, № 1. – P. 147–152.

23. Tanaka Y., Narahara M., Takai N. et al. Interleukin-1 β and interleukin-8 in cervico-vaginal fluid during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, № 3. – P. 644–649.

К главе 11

Диагностика и лечение эндокринного бесплодия у женщин в зависимости от состояния имплантационного эндометрия

1. Грищенко В.И. Научные основы регулирования рождаемости. – К.: "Здоров'я", 1988. – 206 с.

2. Мануилова И.А. Современные принципы регуляции генеративной функции женщины // *Акушерство и гинекология.* – 1985. – № 7. – С. 49–52.

3. Smitz J., Devroey P., Braeckmans P., Camus M., Khan I., Staessen C. Management of failed cycles in an IVF/GIFT program with the combination of a GnRH analogue and HMG // *Hum.Reprod.* – 1987. – Vol. 2. – P. 309–314.

4. Campbell B.K., Dobson H., Baird D.T., Scaramuzzi R.J. Studies on the role of LH in the maturation of the preovulatory follicle in a sheep using a GnRH-antagonist // *Anim. Reprod. Sci.* – 1997. – Vol. 48, № 2–4. – P. 219–234.

5. de Jong D., Macklon N.S., Mannaerts B.M., Coelingh Bennink H.J., Fauser B.C. High dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist (ganirelix) may prevent ovarian hyperstimulation syndrome caused by ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13, № 3. – P. 573–575.

6. Out H.J., Driessen S.G.A.J., Mannaerts B.M.J.L., Coelingh Bennink H.J.T. Recombinant follicle-stimulating hormone (folliotropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins // *Ferti. Steril.* – 1997. – Vol. 68, № 1. – P. 138–142.

7. Wikland M., Nilsson L., Berg C., Hamberger L. Results from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection with purified gonadotrophins (Metrodin HP) // *Horm. Res.* – 1995. – Vol. 43. – P. 238–240.
8. Зайдиева Я.З. Функция эндометрия в перименопаузе. Заместительная гормонотерапия // *Акуш. и гинекол.* – 2000. – №3. – С. 8–11.
9. Bustillo M., Munati A.K., Schulman J.D. Pregnancy after nonsurgical ultrasound-guided gamete in trafofollopian transfer//*N. Eng. J.Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 313.
10. Remohi J. Management of the polycystic ovarian syndrome (PCOS) by Laparoscopy // *Proceeding of the World Congress of Gynecological Endoscopy.* – Bombay (India). – 1993. – P. 39–44.
11. Di Carlo C., Affinito P., Farace M.J., Gargiulo A.R., Zullo F., Nappi C. Observations on the use of purified follicle-stimulating hormone in the treatment of luteal phase defects // *Human Reproduction.* – 1995. – Vol. 10, № 6. – P. 1359–1362.
12. Kresanov I., Nikkanen V., Klemi P. Disturbances of the endometrium in the luteal phase of cycles stimulated for in vitro fertilization and of normal cycles treated with vaginal progesterone // *Ann. Chir. Gynaecol. Supplementum.* – 1994. – Vol. 208. – P. 33–39.
13. Hiramа Y., Ochiai K. Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 63, № 5. – P. 984–988.
14. Laatikainen T., Andersson B., Karkainen I.T., Wahlstrom T. Progestin receptor levels in endometrium with delayed or incomplete secretory changes // *Obstet. and Gynec.* – 1983. – Vol. 62, № 3. – P. 592–595.
15. Saracoglu O.F., Arsel S., Yeoman R.R., Wiebe R.H. Endometrial estradiol and progesterone receptors in patients with luteal phase defects and endometriosis // *Fertil. Steril.* – 1985. – Vol. 43, № 6. – P. 851–855.
16. Mac Rae M.A., Blasco R., Lyttle C.R. Serum hormones and their receptors in women with normal and inadequate corpus luteum function // *Fertil. Steril.* – 1984. – Vol. 42, № 1–2. – P. 58–63.
17. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П. Бесплодие у женщин: диагностические и лечебные подходы // *Русский медицинский журнал.* – Т. 6, № 16. – С. 18–23.
18. Farkas M. Comparative evaluation of the effect of mono-, bi- and three-phase oral contraceptive tablets on the endometrium // *Acta Pharm. Hung.* – 1992. – Vol. 62. – P. 284–294.
19. Scott R.T.Jr. Evaluation and treatment of low responders // *Semin Reprod. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 14, № 4. – P. 317–337.
20. Opsahl M.S., Robins E.D., O'Connor D.M., Scott R.T., Fritz M.A. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 66, № 4. – P. 533–539.

21. Lely van der A.J., The efficacy and tolerability of CV 205–502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and prolactinoma patient intolerant to bromocriptine // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1991. – Vol. 72, № 5. – P. 1336–1341.

22. Грищенко В.И. Фундаментальные и прикладные исследования в области криобиологии и криомедицины и перспективы основных направлений отрасли // Пробл. криобиологии. – 1993. – № 4. – С. 3–6.

23. Грищенко В.И., Гольцев А.Н. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения // Пробл. криобиологии. – 2002. – № 1. – С. 54–85.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....

.....
Общая характеристика криоконсервированных препаратов
(В.И. Строна, О.В. Липина).....

Внутренние болезни, стоматология

Г л а в а 1. Влияние криоконсервированной плацентарной
ткани на течение стабильной стенокардии (К.В. Шепитько,
В.И. Шепитько, Т.Н. Юрченко).....

Г л а в а 2. Клиническая эффективность применения
криоконсервированного экстракта плаценты человека при
генерализованном парадонтите (В.Ф. Куцевляк, А.Н. Гольцев,
В.В. Грищенко, В.И. Строна).....

Г л а в а 3. Использование современных биотехнологий в
терапии и профилактике осложнений в диабетологии
(Л.Е. Бобырева, И.Л. Дворник, В.И. Строна, Д.В. Строна).....

Г л а в а 4. Особенности комплексного лечения
подагического артрита у больных с ожирением путем применения
криоконсервированного экстракта плаценты (В.Н. Ждан,
А.А. Капустянская, В.И. Строна, О.С. Прокопюк).....

Акушерство и гинекология

Г л а в а 5. Использование препаратов хориальной ткани в
коррекции состояния системы мать-плацента-плод при
материнско-плодовой инфекции (В.Ю. Прокопюк).....

Г л а в а 6. Патогенетические основы усовершенствования
вспомогательных репродуктивных технологий (Н.Г.
Грищенко)...

Г л а в а 7. Влияние криоконсервированной сыворотки
кордовой крови на репродуктивную функцию пациенток с
антифосфолипидным синдромом (В.Ю. Трифионов,

В.Ю. Прокопюк, О.С. Прокопюк).....

Г л а в а 8. Применение криоконсервированной ткани плаценты для лечения хронической гипоксии плода (И.Ю. Кузьмина,
Г.И. Губина-Вакулик, О.С. Прокопюк).....

Г л а в а 9. Патогенетическое обоснование алгоритма терапевтической коррекции при климактерическом синдроме и у беременных с реализацией резус-фактора (Н.С. Луценко, И.В. Ломака, Л.Р. Гераскина, И.А. Евтерева, В.Н. Плотникова, П.Р. Зварич).....

Г л а в а 10. Гормонально-цитокиновый профиль при нарушении процесса дородовой перестройки и пути его коррекции (И.Ю. Мурызина, О.С. Прокопюк, В.И. Строна).....

Г л а в а 11. Диагностика и лечение эндокринного бесплодия у женщин в зависимости от состояния имплантационного эндометрия (А.М. Феськов, И.А. Феськова, Е.В. Блажко, В.А. Резников).....