



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИОННО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Под редакцией
Хадарцевой К.А.



Тула, 2013

**Европейская академия естественных наук
Академия медико-технических наук
Российская академия естествознания
Тульский государственный университет**

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИОННО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ В АКУШЕРСТВЕ**

Монография

Под редакцией Хадарцевой К.А.

Тула, 2013

УДК 618.2/7

Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. – Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. – 222 с.

Авторский коллектив:

Засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. Хадарцев А.А.; д.м.н., проф. Морозов В.Н.; д.м.н., проф. Волков В.Г.; д.м.н. Хадарцева К.А.; д.м.н. Карасева Ю.В.; д.б.н., к.т.н. Хромушин В.А.; к.м.н. Гранатович Н.Н.; к.м.н., доцент Гусак Ю.К.; к.м.н. Чуксеева Ю.В.; Панышина М.В.

В монографии детально освещена регуляция механизмов адаптации в норме и при акушерской патологии, в частности, преэклампсии, которая рассматривается с позиций дистресса. Даны характеристики синтоксических и катоксических программ адаптации, участие в них фертильных факторов. Определены возможности коррекции нарушенных показателей системы управления жизнедеятельностью организма женщины экзогенными и эндогенными синтоксинами. Охарактеризованы возможности немедикаментозных реабилитационно-восстановительных технологий (лазерофореза, транскраниальной электростимуляции, акупунктуры), в сочетании с полиненасыщенными жирными кислотами. Освещены психонейроиммунологические механизмы формирования плацентарной недостаточности и возможности их коррекции. Определены мероприятия по прогнозированию и коррекции исхода родов для матери и плода при преэклампсии. Представлен алгоритм управления процессами адаптации при беременности.

Монография рассчитана на врачей акушеров-гинекологов, реабилитологов, клинических физиологов, психотерапевтов, эндокринологов, физиотерапевтов, врачей разных специальностей, научных работников в области биологии и медицины.

Рецензенты:

д.м.н., проф. Евсеева М.М. (Москва)

д.м.н. Гордон К.В. (Краснодар)

ISBN

© Коллектив авторов, 2013

© ООО «Тульский полиграфист», 2013

ВВЕДЕНИЕ

Влияние прогресса медико-биологической науки на развитие клинической медицины – несомненно. Поэтому публикация настоящей монографии вызвана необходимостью оценить известную симптоматику той или иной акушерской патологии с позиции вновь установленных научных фактов.

В I главе рассмотрены программы адаптации, их диагностика и принципы коррекции их нарушений. Детально представлены основные фертильные факторы (α_2 -микроглобулин фертильности, трофобластический β -гликопротеин, плацентарный α_1 и α_2 микроглобулин фертильности, хорионический гонадотропин человека).

Проведена оценка акушерско-гинекологической патологии с позиции эндогенного стресса, переходящего в дистресс. Дана общая характеристика преэклампсии, как стрессогенного нарушения гестационного процесса. Изложены основы коррекции нарушений механизмов адаптации низкоинтенсивным лазерным излучением, проведением лазерофореза биологически активных веществ, в т.ч. янтарной кислоты. Охарактеризованы системные эффекты гирудотерапии.

Во II главе детализирована значимость динамики программ адаптации при преэклампсии по результатам собственных исследований. Подведены итоги экспериментальных исследований воздействия эндогенных и экзогенных синтоксинов на модуляцию механизмов адаптации. Приведены результаты коррекционного воздействия лазерофореза синтоксинов (янтарной кислоты) в условиях клиники при фетоплацентарной недостаточности и нормально протекающей беременности. Охарактеризованы показатели кардио-респираторной системы после гирудотерапии у женщин с гинекологической патологией (эндометриоз, сальпингоофорит), подтвердившие динамику синтоксических и кататоксических программ адаптации, обеспечивающих нормальное течение беременности. Охарактеризованы программы адаптации при нормально протекающей беременности, отражающиеся в разработанном прогностическом коэффициенте активности фертильных факторов.

В III и IV главах детализированы авторские подходы к прогнозированию и профилактике преэклампсии. Уточнены предикторы ее развития, возможности восстановительной и предупредительной терапии, медикаментозной и немедикаментозной профилактики преэклампсии. Подчеркнута значимость ультразвуковой доплерометрии для пренатальной диагностики. Приведены результаты использования совместного применения полинасыщенных жирных кислот и транскраниаль-

ной электростимуляции при преэклампсии. Отмечено положительное влияние на течение беременности и состояние плода в родах, приведены результаты сравнительных характеристик профилактических мероприятий в группах риска.

В V главе изложены психонейроиммунологические механизмы формирования плацентарной недостаточности и возможности ее ранней диагностики и коррекции. Кратко охарактеризованы использованные инструментальные методы ее диагностики и оценки эффективности коррекции (лазерная доплеровская флоуметрия, спектрофотометрия аутофлуоресценции). Показана взаимозависимость результатов проективных методов тестирования кататимно-имагинативным переживанием образов, техникой эриксоновского гипноза, психологических тестов и динамики коэффициента активности фертильных факторов – с течением и степенью выраженности плацентарной недостаточности. Разработан и апробирован патентозащищенный способ ранней диагностики предрасположенности к плацентарной недостаточности.

В VI главе приведены общий алгоритм управления процессами адаптации, ориентированный на использование в центрах планирования семьи с выделением групп потенциального риска по развитию плацентарной недостаточности и разработанными специфическими для каждой группы корригирующими мероприятиями.

В VII главе дана характеристика и показаны результаты эффективного применения акупунктуры при подготовке организма беременной к родам, обеспечивающие снижение риска послеродовых инфекционных осложнений и травматизм матери и плода.

Изложенные материалы являются базой для принятия клиницистами-акушерами управленческих решений. Они нуждаются в дальнейшем развитии, уточнении, дискуссионном обсуждении. Но они позволяют по иному взглянуть на общепринятую трактовку патогенеза акушерской патологии и направить усилия на разработку новых эффективных технологий ранней диагностики, профилактики, лечения и прогнозирования болезней гестационного периода.

ГЛАВА I

ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ. ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ

1. Фертильные факторы

1.1. α_2 -микροглобулин фертильности

Изучены некоторые эффекты α_2 -микροглобулина фертильности – (АМГФ), который был выделен впервые из децидуальной части плаценты человека в 1976 г. Д.Д. Петруниным и соавт. (Калинина Е.А., Лукин В.А., Калинина И.И. и соавт., 1999). АМГФ и его аналог РР14 антигенно идентичны и имеют синонимы: *ассоциированный с беременностью α_2 -глобулин* (α_2 -PEG), или *прогестан-ассоциированный эндометриальный протеин* (PER). Это основной протеин позднего секреторного и децидуализированного эндометрия, который является маркером эндометрия и выявляется в тканях репродуктивных органов. Было предложено также обозначение этого белка – *гликоделин*, что отражает его зависимое от пола гликозилирование. Изоформа *гликоделина* из амниотической жидкости была названа *гликоделин-А*, а изоформа из семенной плазмы – *гликоделин-С*. При сравнительных иммунохимических исследованиях, анализе N-концевых последовательностей и др. – доказано, что оба гликоделина идентичны по структуре белковой молекулы, по иммуногенности и некоторым физико-химическим свойствам, а отличаются только гликозилированием. Однако, обе гликоформы АМГФ (*гликоделин-А* и *гликоделин-С*) обладают выраженной иммуносупрессивной активностью (Калашникова Е.А. и соавт., 2009).

Эпителиальные клетки маточных труб секретируют АМГФ в больших количествах, независимо от фазы менструального цикла, а концентрация его, низкая в середине цикла, повышается через неделю после овуляции и совпадает с овуляционным периодом, достигая максимума к началу следующего менструального цикла. С наступлением беременности концентрация АМГФ достигает максимума через 4 недели, затем стабилизируется на 8–10 неделе, а потом снижается. Уровень АМГФ в цир-

кулирующей крови увеличивается в 20 раз от поздней секреторной фазы до конца I триместра беременности, что совпадает с увеличением в это время массы децидуальной оболочки.

Экстракты эндометрия I триместра беременности ингибируют лимфоцитарную реакцию и митогениндуцированную лимфоцитарную пролиферацию, что подтверждает *иммуносупрессивный* эффект АМГФ.

Уровень АМГФ в менструальную фазу – выше у женщин с высоким уровнем *прогестерона*, оральные *прогестероны* (утрожестан) – увеличивают уровень АМГФ в сыворотке крови, а обработка антагонистом *прогестерона* даназолом – уменьшает уровень АМГФ. Считают, что *прогестерон* оказывает не прямое влияние на секрецию АМГФ, уровень которого быстро снижается после 9–10 недели беременности, тогда как уровень *прогестерона* продолжает увеличиваться. Уровень эстрадиола в сыворотке на 9-й день цикла совпадает с последующим уровнем АМГФ на 21–23 день, что свидетельствует о том, что *состояние эндометрия в фолликулярной фазе влияет на последующую секреторную способность лютеиновой фазы*.

Представляется справедливым мнение о том, что АМГФ, обладающий иммуносупрессивной активностью, нужен для имплантации бластоцисты и поддержания беременности на ранних сроках. Это не противоречит современным представлениям об иммуносупрессии материнской иммунной активности, необходимой для поддержания нормальной беременности и реализующейся на децидуально-трофобластическом уровне (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И., 1997).

1.2. Трофобластический β -гликопротеин

Трофобластический β -гликопротеин (ТБГ) является специфическим белком беременности, имеющим молекулярную массу 75 000 D. ТБГ не обладает гормональной и ферментативной активностью, но обеспечивает выраженный *иммуносупрессивный эффект* защиты плода. Выявляется на протяжении всех сроков беременности женщин, включая ранние. Это позволяет осуществлять раннюю диагностику беременности, в том числе и внематочной (Посисеева Л.В., 1999).

Известны показания к определению уровня ТБГ в крови: мониторинг беременных группы риска, дифференциальная диагностика эмбриональных опухолей и врожденных уродств, а также *при беременности, осложненной гестозом* (<http://www.ksmed.ru/pat/pproteins.htm>). Исследуется сыворотка или плазма крови, образцы ее хранят в холодильнике при +2 – +8°C, не более 48 часов с момента взятия, для длительного хранения замораживают при -20°C и ниже. Уровень ТБГ снижается к концу беременности, резко падает накануне родов, в послеродовом периоде ТБГ через 30–40 часов уменьшается вдвое, через 16 суток после родов – исчезает полностью. Содержание ТБГ позволяет объективно оценивать функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности (http://il.ks.ua/base_files/taranov/TBG.htm).

1.3. Плацентарный α_2 -микроглобулин

Плацентарный α_2 -микроглобулин (ПАМГ-2) – у небеременных женщин синтезируется в эндометрии железистыми клетками и в мерцательном эпителии маточных труб. Установлена связь между уровнем ПАМГ-2 и характером менструальной функции у женщин, между нормальной и нарушенной генеративной функцией супружеской пары. Есть сведения о повышении в сыворотке крови содержания ПАМГ-2 в перiovуляторный период при распространенном *эндометриозе*. Содержание ПАМГ-2 в перитонеальной жидкости статистически достоверно отличается в разные фазы менструального цикла, повышаясь во II фазе у здоровых женщин, уменьшаясь при эндометриозе (Посисеева Л.В., Назарова А.О., 1999).

1.4. Плацентарный α_1 -микроглобулин

Плацентарный α_1 -микроглобулин (ПАМГ-1) – секреторный белок децидуальной части плаценты, по физико-химическим, иммунохимическим и биологическим свойствам идентичен плацентарному протеину 12-PP12, являющемуся низкомолекулярным иммуноглобулином IGFBP, который специфически связывает *инсулиноподобные факторы роста* (ИФР). Основная функ-

ция ПАМГ-1 – регуляция митогенной и метаболической активности ИФР. Совместно с гормонами яичников, инсулином, ИФР и другими факторами роста – IGFB/ПАМГ-1 участвует в *физиологических* (овуляция, децидуализация, имплантация, рост плода) и *патологических* процессах (*преэклампсия*, поликистоз яичников, малигнизация эндометрия).

Повышение уровня ПАМГ-1 свидетельствует о *высоком риске перинатальных осложнений* из-за внутриутробной гипоксии и задержке развития плода, а также основание для углубленного исследования при отсутствии клинических признаков плацентарной недостаточности. Повышение уровня ПАМГ-1 сопряжено с нарушением развития и созревания плаценты. Повышение содержания ПАМГ-1 нарушает нормальное внедрение цитотрофобласта в эндометрий и ограничивает рост трофобласта ворсинчатого хориона. Концентрация его в норме не более 40 нг/мл на протяжении всей беременности (<http://www.ksmed.ru/pat/pproteins.htm>).

1.5. Хорионический гонадотропин человека

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), *Human Chorionic gonadotropin* (HCG) – продуцируется плацентой и является гликопротеином, димером с молекулярным весом порядка 46кДа, синтезируется в синцитиотрофобласте плаценты, состоит из двух субъединиц: *альфа* и *бета*.

Альфа-субъединица идентична альфа-субъединицам гормонов гипофиза (ТТГ, ФСГ и ЛГ). Уровень *бета-ХГЧ* в крови уже на 6–8 день после зачатия позволяет установить беременность (в моче диагностический уровень достигается на 1–2 дня позже).

В первом триместре беременности ХГЧ обеспечивает синтез *эстрогенов* и *прогестерона*, необходимых для поддержания беременности. ХГЧ действует на желтое тело яичника подобно *лютеинизирующему гормону* (ЛГ), поддерживая его существование до той поры, пока комплекс «плод–плацента» станет самостоятельно формировать необходимый гормональный фон.

У плода мужского пола ХГЧ активизирует клетки Лейдига, синтезирующие тестостерон, ответственный за формирование половых органов по мужскому типу. Синтез ХГЧ осуществляет-

ся после имплантации эмбриона клетками трофобласта в течение всей беременности. Между 2–5 неделями беременности, в случае ее нормального развития, содержание ХГЧ удваивается каждые 1,5 суток, вплоть до пика на 10–11 неделе беременности, а затем медленно снижается. В случае многоплодной беременности содержание ХГЧ увеличивается пропорционально количеству плодов. Понижение содержания ХГЧ свидетельствует о неразвивающейся беременности, или угрожающем аборте.

Материалом для исследования служит сыворотка крови, определение ХГЧ с помощью иммуноанализа, у небеременных в норме – <5 мЕд/мл. Имеется таблица референсных значений *бета*-ХГЧ, по которой колебания ХГЧ наблюдаются от 25–300 в первые недели, до 50 000–200 000 на 6–7 неделе, и 10 000–60 000 мЕд/мл при сроке 26–37 недель.

Повышенные значения у беременных женщин могут свидетельствовать о раннем токсикозе беременных, *гестозе*, о многоплодной беременности, о несоответствии реального и установленного срока, о пролонгированной беременности, о сахарном диабете у матери, о хромосомной патологии плода, о приеме синтетических гестагенов.

Пониженные значения у беременных наблюдаются при неразвивающейся беременности, угрозе прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности, истинном перенашивании беременности (www.euro-lab.ua/ru/pricelist/tests).

2. Акушерско-гинекологическая патология, как дизадаптация.

Общие вопросы. Преэклампсия

Предложенный в начале XX века термин «поздний гестоз» до сих пор встречается в специальной литературе, наряду с другими наименованиями: поздний токсикоз, ОПГ-гестоз, отеки, протеинурия, гипертензия. Однако, все эти термины основаны только на оценке клинической симптоматики без отражения тех или иных установленных патогенетических механизмов.

Общепринятый термин *преэклампсия* (ПЭ) является наиболее распространенным осложнением, опасным для жизни и здо-

ровья женщины, её плода и новорожденного. Высокую частоту ПЭ в России часто связывают с неудовлетворительным состоянием здоровья женщин: возрастанием количества заболеваний мочеполовой системы (до 79,9‰), болезней системы кровообращения (до 54,7‰), анемии (166,3‰). Доля беременных с соматической патологией составляет 53,4‰–75‰, а при дополнении скринингового обследования современными методами, выявлено, что до 85% беременных имеют различные исходные нарушения здоровья (Сидорова И.С., 1996).

ПЭ у беременных женщин обуславливает материнскую и младенческую смертность из-за недостаточной эффективности кратковременного или поздно начатого лечения, нарастания частоты сочетанных форм, маскирующих истинную тяжесть патологии. Развитие ПЭ часто связывают как с медицинскими причинами, так и с неблагоприятными социальными факторами, недостаточным, нерациональным и несбалансированным питанием, не соблюдением рекомендаций врача и т. д.

ПЭ, как осложнение беременности, сопряжен со снижением *маточно-плацентарного* и *плодово-плацентарного* кровотока, уменьшением перфузии жизненно важных органов, гиперкоагуляцией крови, чаще возникающими на фоне экстрагенитальных и нейро-эндокринных заболеваний. При этом ПЭ сопровождается преждевременной отслойкой плаценты, коагулопатическими кровотечениями, задержкой развития и гипоксией плода.

Причины ПЭ многофакторны и сложны и в полном объеме до сих пор не выяснены. Издавна его развитие связывали со снижением кровообращения в почках и развитием нефротического синдрома. Еще в 1953 году Browne J. предположил, что основную роль в развитии эклампсии играет ишемия плаценты, а в 1948 году П.Д. Горизонтов показал значимость в развитии этой патологии уменьшения кровоснабжения в плаценте и в матке. Высказывалось предположение о роли иммунологических нарушений между матерью и плодом – М.А. Петров-Маслаков (1960).

Существовало представление о вероятной кортико-висцеральной природе ПЭ. По мнению Г.М. Салганника (1950, 1953), в этиологии и патогенезе ПЭ ведущим звеном являются микроциркуляторные расстройства, связанные с нервнотрофи-

ческим и нервнорефлекторным процессом, а Е.М. Тареев (1951) считал, что нефропатия беременных имеет общие черты с гипертонической болезнью.

Вероятная этиология отражена в исследованиях Л.С. Персианинова (1978, 1981), Э.К. Айламазян (1984), Г.М. Савельевой (1992), К.В. Воронина (1986) и др. Пусковым механизмом развития ПЭ является эндотелиальная дисфункция (Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

Определены изменения в маточно-плацентарных сосудах, снижение кровотока в субплацентарной зоне матки, плаценте, а при тяжёлой форме ПЭ – в сосудах плода (хроническая или острая гипоксия), снижение *объёма циркулирующей крови* (ОЦК), *объёма циркулирующей плазмы* (ОЦП); развитие тромбоцитопатии, хронического ДВС синдрома, формирование органной недостаточности. Обращается внимание на фоновые состояния, способствующие развитию ПЭ: возраст первородящих, профессиональные вредности, генетическую предрасположенность, недостаточность питания и неблагоприятные условия быта, неустроенность и противоречия в семейной жизни, наличие у беременных экстрагенитальных, воспалительных, нейроэндокринных заболеваний, снижению адаптационных механизмов к беременности – «адаптационного иммунитета».

Определенное значение при *гестозе* имеют нарушения синтеза и дисбаланс *простаноидов* материнского и плодового происхождения в сочетании с иммунологической агрессией со стороны плода, отсутствием иммунологической толерантности со стороны матери. К *простаноидам* относят – *простагландины* Е, Р, *простациклин*, *тромбоксан* и др., которые действуют преимущественно локально, в месте их образования. Это – биорегуляторы липидной природы, производные С-20 *полиненасыщенных жирных кислот* (ПНЖК). Различают первичные (классические) *простагландины* (ПГ), *простациклины* (ПЦ₂), *тромбоксаны* (ТхА), *лейкотриены*, субстратом образования которых являются ПНЖК фосфолипидных мембран клеток и арахидоновая кислота. Рецепторы к *простаноидам* обнаружены в гладкомышечных клетках сосудистой системы, в клетках крови и мозга, на поверхности тромбоцитов. *Простаноиды* – осуществляют свои эффекты через стимуляцию образования *циклических нук-*

леотидов (АМФ или цГМФ). Они продуцируются всеми органами и тканями, форменными элементами крови, маткой, плацентой, плодом во время беременности. *Гестоз* развивается только после начала функции плаценты, плацента играет главную роль в его развитии (Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

Простагландины расцениваются как вероятная причина артериальной гипертонии, плацентарной недостаточности, ПЭ и других осложнений беременности и родов. Определена их роль в регуляции сосудистого тонуса, состояния форменных элементов крови, общей и регионарной гемодинамике, в периферическом сосудистом сопротивлении, антитромбогенных свойствах сосудистой стенки, гемостазе, вегетативном равновесии, обмене веществ.

Установлено, что ПГJ₂, ПГ E выделяются сосудистой стенкой артерий и вен, эндотелием легких, плодовой частью плаценты, водными оболочками, тканями плода, капиллярами ворсинок, нефроцитами матери и плода, а также клетками мозга. Непосредственными предшественниками ПГJ₂ являются циклические эндоперекиси ПГG₂ и ПГ H₂). Они обладают антиагрегантным и дезагрегантным действием, снижают тонус и расширяют сосуды, влияют на микроциркуляцию крови (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение артериального давления). Они улучшают реологические свойства крови, увеличивают сердечный выброс, усиливают кровоток в сосудах всех жизненно важных органах. Их продукция во время беременности обеспечивает оптимальные условия для роста и развития плода, предотвращает тромбозы на фоне активации коагуляции. *Простациклин* синтезируется в почечной коре и регулирует активность кровотока в почках.

Антагонистами *простагландинов* E и ПГJ₂ являются TxA₂ и ПГF, образующиеся в тромбоцитах, которые являются структурной основой тромба и источником факторов, активизирующих практически все звенья плазменного гемостаза, а TxA₂ и ПГF синтезируются маткой, стромой ворсинок, материнской частью плаценты, поврежденными клетками и тканями. Эндоперекиси, TxA₂, ПГF являются агрегантами и вазоконстрикторами (снижают и прекращают капиллярный кровоток, ухудшают микроциркуляцию, вызывает гипертензию, гиперкоагуляцию,

повышение проницаемости сосудистой стенки). Они способствуют развитию у беременных артериальной гипертензии, венозного застоя, отеков, повышенной проницаемости канальцев почек (протеинурии), преждевременному прерыванию беременности. *Простагландины* класса $F_{2\alpha}$ и *Tx* (тромбоксана) ограничивают кровопотерю, неизбежную в родах при гемохориальном типе плацентации.

У здоровых женщин, при физиологическом развитии беременности, проникновение цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий матки полностью ликвидирует мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки. Поэтому изменение артериального давления в общей системе гемодинамики значительно не влияет на микроциркуляцию плаценты. Если в сосудах плаценты и субплацентарной зоны мышечные элементы сохраняются или образуются вновь, вазопрессорные амины вызывают спазм, ишемию, нарушение кровотока и соответственно – структурные изменения тканей плаценты: ишемию, кровоизлияния, кисты, преждевременное «созревание».

При длительном нарушении микроциркуляции в плаценте может развиваться тромбоз и геморрагии, в основе которых лежит развитие регионарного ДВС синдрома. При прогрессировании ПЭ – процесс принимает генерализованный характер. Основные патофизиологические сдвиги в организме беременных при ПЭ: нарушение микроциркуляции, развитие гиперкоагуляции и гиперагрегации, нуждающиеся в антиагрегантной терапии, а не гипотензивных препаратах.

В плаценте имеются все типы сосудов – артерии, артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры. Сосудистая система плаценты имеет также сегментарное строение. В регуляции *маточно-плацентарного кровотока* важную роль играет не только артериальное давление матери, но и сократительная деятельность и тонус матки, вязкостные характеристики регионарного кровотока, уровень активаторов плазминогена и т.д.

Нарушение баланса *простаноидов* в плаценте приводит к циркуляции высоких концентраций *тромбоксана* в системе общей гемодинамики, особенно в сосудах почек. Снижается внутрипочечный кровоток (задержка жидкости, уменьшение диуре-

за, повышение проницаемости клубочков для белка). Поэтому для *гестоза* характерно в той или иной степени поражение почек, которое ранее называли нефропатией.

В ряде исследований показано, что *простагландины*, в частности ПГФ₂ и *простациклин* продуцируются уже с первого триместра беременности из-за необходимости уменьшения периферического сосудистого сопротивления для обеспечения оптимального *маточно-плодово-плацентарного кровотока*. Повышением продукции *простациклина* и ПГФ₂ объясняется небольшое снижение артериального давления при нормальном развитии беременности в первую ее половину, начиная с 10 недельного срока. Установлено, что сосуды плаценты и спиральных артерий матки продуцируют как ПЕ₂, так и ТхА₂. При физиологически протекающей беременности количество ПЕ₂ значительно преобладает над синтезом ТхА₂, что сохраняет хороший кровоток. Отмечается недостаточное подавление выработки ТхА₂ в плаценте при системной артериальной гипертензии, недостаточном растяжении матки, недостаточных децидуальных преобразованиях, гиперпролактинемии, а также при сниженной васкуляризации миометрия и особенно в субплацентарной зоне.

По данным S.W. Walsh et al. (1989) *норэпинефрин* подавляет плацентарный *простациклин*, но не действует на выработку *тромбоксана*. Подавление синтеза *простациклина* происходит опосредованно через метаболиты катехоламинов. Установлено также, что плацента содержит β-адренорецепторы, связывающие *норэпинефрин* и *эпинефрин*, с более высокой продукцией *простагландинов* вазодилататорного и антиагрегационного действия, что улучшает маточно-плацентарный кровоток, независимо от системного артериального давления. На синтез *простагландинов* в плаценте влияют *прогестерон* и *эстрадиол*. *Прогестерон* подавляет синтез *тромбоксана* и способствует увеличению кровотока в плаценте. *Эстрадиол* действует противоположно, снижая продукцию *простациклина* и повышая содержание *тромбоксана*. Такие свойства *прогестерона* и *эстрадиола* обеспечивают сохранение *гомеостаза* и нормальное течение беременности.

Увеличенная продукция *эстрадиола* вызывает сужение артерий субплацентарной зоны и плаценты, сопровождается раз-

витием *плацентарной недостаточности*, повышением сократительной активности матки и угрозой преждевременного прерывания беременности. Rodgers G.M. et al. (1988) обнаружили у женщин с *гестозом цитотоксический фактор*, угнетающий эндотелий сосудов матки, плаценты и почек, повышение которого сопровождается значительным угнетением продукции *проста-циклина*, гипертензией, отеком синдромом и гипоксией плода. Musci T.J. et al. (1988), доказали, что плацента при ПЭ является источником факторов, запускающих локальный ДВС-синдром, снижение кровотока, гиперагрегацию тромбоцитов и спазм артериальных сосудов.

В 80-90 годы было также доказано, что именно повреждение эндотелиальных клеток сосудов играют важнейшую роль в возникновении ПЭ, так как происходит нарушение продукции и соотношения – местных факторов антиагрегантного и сосудорасширяющего воздействия с *простагландинами*, обладающими выраженным агрегантным и вазоконстрикторным влиянием. Сосуды приобретают повышенную чувствительность к прессорным воздействиям, активации коагуляционного каскада, активность тромбоцитов возрастает, уровень антитромбина III снижается (Сидорова И.Г., 1996; Айламазян Э.К., 2008).

Пусковым моментом ПЭ является неспособность трофобласта активно вращать в стенки спиральных артерий субплацентарной зоны матки, уничтожив эластические и мышечные клетки, сокращать артериолы, артерии и прекапиллярные сфинктеры. Полноценная инвазия трофобласта сопровождается функциональной денервацией матки, позволяющей ей растягиваться более, чем в 500 раз, а также сосудам матки максимально расширяться, не реагируя на сосудосуживающие факторы. При *гестозе* спиральные сосуды матки и плаценты значительно толще, просвет их сужен, стенки имеют атеросклеротические изменения, тонус их высокий. Таким образом, кровоток через матку в межворсинчатое пространство плаценты ограничивается. Более высокое содержание *катехоламинов* (норэпинефрина, допамина) при *гестозе*, сопровождается недостаточной гравидарной перестройкой артерий и сохранением их адренэргической иннервации, воспринимающей импульсы вазоактивных веществ (ангиотензина II).

При ПЭ имеются нарушения системы иммунитета, обеспечивающего в организме *гомеостаз*. При беременности 50% белков не принадлежит материнскому организму, а является результатом генетической программы, привнесенной половыми клетками мужчины, поэтому иммунная система должна была бы отторгнуть зародыш (плод), чего не происходит в норме. При нормальном развитии беременности *клеточный иммунитет подавлен*, что проявляется в усилении продукции Т-лимфоцитов-супрессоров, снижение образования Т-лимфоцитов-хелперов и других изменениях иммунокомпетентных клеток. Главная сущность *гестоза* заключается в нарушении барьерного механизма защиты плаценты и возможности проникновения антигенов плода в кровоток матери. Антигены матери в течение всей беременности постоянно проникают через микроканалы плаценты к плоду. Они стимулируют развитие и рост органов и систем плода, без чего плод не способен нормально развиваться. Существуют доказательства, что именно к 22 недельному сроку беременности у плода образуются особо активные и специфические антигены, необходимые для формирования высших нейроэндокринных структур (кора головного мозга). Только с их образованием, когда происходит полная интеграция взаимодействия органов и систем, плод способен к внеутробному существованию. Эти антигены относятся к видовым стадийноспецифическим иммунокомпетентным клеткам, которые по своим свойствам максимально приближаются к антигенам взрослого человека.

Сущность сложных изменений при *гестозе* заключается в неизменном и первоначальном поражении сосудистой системы плаценты, которая является базой иммунологической агрессии. Эндотелий сосудов выстилается иммунными комплексами, развивается *эндотелиоз*. Антитела и *иммунные комплексы* (ИК) фиксируются на тромбоцитах, активизируют их адгезивные и агрегационные свойства. Тромбоциты начинают высвобождать тромбоксан, АДФ, серотонин. Поражается сосудистое тромбоцитарное звено, нарушается продукция и баланс *простагландинов* прессорного действия. С прогрессированием процесса снижается количество тромбоцитов, изменяются их функциональные свойства (тромбоцитопения и тромбоцитопатия), ИК поражают также мембрану эритроцитов и лимфоцитов. Нагруженные ан-

тителами эритроциты теряют способность к ухудшению проникновения эритроцитов в узкий капилляр (диаметр которого меньше, чем диаметр эритроцита) и обеспечивать обменный кровоток. Иммунные комплексы становятся циркулирующими – *циркулирующие иммунные комплексы* (ЦИК) и откладываются в эндотелии сосудов почек, печени, мозга, легких, реже – коже. В жизненно важных органах, как и в плаценте, усугубляются нарушения синтеза и баланса *простаноидов*. Повышается периферическое сосудистое сопротивление, нарушается водовыделительная функция почек, снижается микроциркуляция, развивается тканевая гипоксия (Сидорова И.С., 1996).

У женщин с гипертонической болезнью, артериальной гипотонией, хроническим гломерулонефритом, органной недостаточностью не происходит должных гестационных изменений в плаценте, поэтому системная артериальная гипертензия вызывает спазм артериол субплацентарной зоны матки и плаценты, нарушая приток артериальной крови в межворсинчатые пространства. ПЭ у таких беременных развивается рано, как только антигены плода способны проникнуть через неполноценную структуру плаценты. Отмечаются уже в 22-24 недели беременности и позже. Протекая длительно, они сопровождаются глубокими патологическими изменениями во всех системах регуляции и жизненно важных органах, вплоть до развития стадии дистрофических изменений и цитолиза (гибели) клеток. Эти изменения могут стать несовместимыми с жизнью пациентки.

ПЭ может развиваться и у практически здоровой женщины. Однако, начинается он поздно, в 34-36 недель беременности, когда за 1-1,5 месяца до родов повышается общая проницаемость плаценты, в том числе и для антигенов плода. Эти формы токсикоза – не являются тяжелыми, так как не протекают длительно. Циркулирующие иммунные комплексы фиксируются на клетках крови, нарушают систему гомеостаза. Формируется хронический ДВС-синдром с вовлечением в процесс сосудов почек, печени, мозга, легких, надпочечников. Иммунная система матери начинает «бороться» с плодом, отторгая его и плаценту. В крови появляются антитела к плаценте, поэтому тяжелые формы ПЭ часто сопровождаются преждевременной отслойкой плаценты и массивными кровотечениями. Приоритет иммунологических нару-

шений в развитии ПЭ неоспорим, но иммунный ответ организма во многом обусловлен ролью ЦНС, состоянием антистрессовой системы, которая способна блокировать антигенную агрессию.

Из гипоталамуса и лимбических структур мозга выделены гормоны – регуляторы, к которым относятся *нейропептиды* (эндорфины, энкефалины, динарфины). Через систему ГАМК (*гамма-аминомасляную кислоту*) они влияют на функцию коры надпочечников, вегетативное равновесие. Воздействуют на баланс *простагландинов*, изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера; в определенной степени регулируют выделение гонадотропных гормонов (АКТГ, ТТГ), а также синтез *пролактина*. В свою очередь глюкокортикоиды стимулируют продукцию нейропептидов, которые имеют опиоидную структуру. Вся эта нейроэндокринная регуляция, центры которых заложены в ЦНС, относится к суперсистеме, действие которой направлено на обеспечение реакций защиты и приспособления в ответ на нарушение гомеостаза, действие внешних факторов, беременность и т.д.

К угрожаемому по развитию тяжелым форм ПЭ относятся женщины с сосудистыми экстрагенитальными и нейроэндокринными заболеваниями и перенесшие стресс или находящиеся в состоянии хронического стресса (нежеланная беременность, незарегистрированный брак, социальное неблагополучие и т.д.). К группе риска следует отнести также женщин с *гиперпролактинемией* (микропролактинома, индуцированная беременность, двойня) (Айламян Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

Первоначальные нарушения, запускающие патологические сдвиги, начинаются именно в сосудистой системе плаценты, эта «дисфункция эндотелия» обусловлена повышением проницаемости микроканалов плаценты для антигенов плода. ИК (антиген – антитело – активированный комплемент) выстилают эндотелий артериальной системы, фиксируются в субэндотелиальном слое, на форменных элементах крови, снижают синтез *простагландина* и ПГЕ₂, деформируют мембрану и нарушают функции тромбоцитов, эритроцитов, поражают жизненно важные органы. При наличии экстрагенитальной патологии (гипертоническая болезнь, патология почек, эндокринопатия и т.д.), плацента исходно развивается в неблагоприятных условиях. Субстанция прессорного влияния вызывает постоянный артериаль-

ный спазм и нарушение кровотока в системе матка–плацента–плод, ухудшая микроструктуру плаценты, которая становится легко проницаемой для антигенов плода. Особо активные антигены образуются с 20–22 недель гестации, в это время начинаются иммунологические нарушения, формируется хроническая *плацентарная недостаточность*. На поверхности плаценты, синцитиокапиллярных мембран ворсинок хориона в большом количестве откладываются ИК в виде фибриноида, рост плаценты ограничивается, развивается эндотелиоз сосудов, склероз стромы ворсинок. При длительном течении ПЭ формируется хронический ДВС синдром, инволюционно-дистрофические изменения плаценты, вплоть до разрушения мембран и гибели клеток. Патология захватывает отдельные участки плаценты, которая при ПЭ имеет небольшие размеры с инфарктами ишемического и геморрагического характера.

Снижение продукции гормонов белковой природы (*хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена*), а также специфических белков беременности ослабляет взаимную адаптацию материнского и плодового организмов к воздействию гистосовместимых и иммунных факторов. Происходит срыв механизмов, обеспечивающих иммунологическую толерантность при беременности, активизируются процессы изосенсибилизации (образование антител). Сама плацента становится иммунологически активной. К ней появляются специфические антитела, которые, в конечном итоге, могут отторгнуть ее, как чужеродный аллотрансплантат. Тотальная маточно-плацентарная апоплексия (преждевременная отслойка плаценты) на фоне ПЭ свидетельствует о выраженности патологии.

В различной степени снижаются все функции плаценты: дыхательная (гипоксия плода), питательная (гипотрофия, задержка внутриутробного развития), выделительная (маловодие), защитная (опасность внутриутробного инфицирования). Преждевременное созревание плаценты сопровождается нарушением нейтрализации иммунных комплексов, что усугубляет опасность преждевременной отслойки плаценты и гибели плода.

Вторым звеном поражения при ПЭ являются почки. Их изменения могут носить первичный характер, если до беременности женщина была здоровой; вторичный (когда изменения, ха-

рактерные для гестоза, наслаиваются на уже существующую патологию); носить обратимый и необратимый характер. Нередко скрытое заболевание почек впервые проявляется именно во время беременности.

При массивном тромбозе, когда в процесс вовлечено большинство капиллярных клубочков, развивается коагуляционный некроз проксимальных канальцев. Вокруг некротизированных канальцев происходит расширение сосудов, кровоизлияния. По мере прогрессирования ПЭ в процесс вовлекается весь нефрон, строма и окружающие сосуды. Все это может привести к необратимому кортикальному некрозу и далее – к почечной недостаточности. Из-за длительного течения ПЭ, развития нефротического синдрома (протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки) или наслоения гестационной патологии на предсуществующее заболевание почек типа хронического гломерулонефрита, резко ослабляется кровоснабжение почек, особенно перфузия коркового слоя.

В генезе нарушений функции почек при ПЭ значительную роль играют критические показатели системного артериального давления. Гипертензия 170/100 мм рт.ст. и выше, артериальная гипотония ниже 80 мм рт.ст. нарушают ауторегуляцию почечного путей кровотока.

В результате снижения микроциркуляции и усиления патологической гиперкоагуляции нарушается функция надпочечников, с гиперпродукцией катехоламинов, 17 ОКС, повышением продукции антидиуретического гормона, а в более тяжелой стадии ПЭ – гиперфункция надпочечников сменяется их гипофункцией с развитием фазы истощения (гипоплазия надпочечников). Многообразие клинических симптомов пытаются объяснить разными причинами – поражением почек, эндокринными нарушениями, иммунологической несовместимостью, аутоиммунной патологией, сосудистыми и эндотелиальными дисфункциями, поэтому ПЭ называют болезнью теорий. Наиболее значимые, патологические изменения локализуются в основном в области плацентарной площадки.

Характерными симптомами развивающегося ПЭ являются жажда в сочетании со сниженным диурезом и отеками, снижением *объемов циркулирующей крови* (ОЦК) и плазмы, отсутст-

вует необходимый прирост объема крови, обеспечивающий *маточно-плацентарно-плодовый кровоток*. Дефицит ОЦК поддерживает спастическое состояние сосудов артериальной сосудистой системы. Гипертензия становится постоянной и высокой.

Неизменным компонентом циркуляторных нарушений является патологическое депонирование венозной крови в системе емкостных сосудов. Возрастает тканевая гипоксия. Накапливаются недоокисленные продукты нарушенных обменов. В крови появляются свободно циркулирующие, не связанные с белками, *продукты деградации фибриногена (ПДФ), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ)*.

Нарушаются основные виды обменов: белковый, водно-электролитный, липидный, углеводный.

В крови – гипопроотеинемия, альбуминемия, диспротеинемия. В условиях нарушения микроциркуляции, хронической тканевой гипоксии при *гестозе* и тяжелых его формах в печени нарушается синтез и депонирование гликогена. Преобладает анаэробный гликолиз, поглощающий запасы гликогена. Нарушается дезинтоксикационная функция печени.

Морфологической основой печеночной недостаточности являются дистрофические изменения паренхимы печени (желтая атрофия печени), либо жировое перерождение гепатоцитов (острый жировой гепатоз), либо нарушение обмена холестерина – гиперхолестеринемия. Изменения липидного обмена заключаются в повышении содержания общих липидов, свободных жирных кислот за счет насыщенных фракций, холестерина, уменьшения образования эфиров холестерина, ненасыщенных жирных кислот, снижения альфалипопротеидов (дислипидемия), а также фосфолипидов. Это обуславливает развитие атероматоза артерий (первоначально в плаценте), утолщение стенок сосудов, их плазматическое пропитывание. Активируется *перекисное окисление липидов (ПОЛ)*, снижается *антиоксидантная защита (АОЗ)*. Продукты ПОЛ повреждают мембраны клеток.

На нарушение углеводного обмена указывает появление патологических гликемических кривых и изменение спектра ферментов. Повышается или значительно снижается активность индикаторных ферментов и трансаминаз, щелочной фосфатазы. В районах глубокого нарушения микроциркуляции прогрессирует

кислородная задолженность, гипоксия, ацидоз, усугубляются нарушения биосинтеза простаноидов, усиливается адгезия и агрегация тромбоцитов. При преэклампсии развивается полиорганная недостаточность, наряду с которой появляется синдром системного воспалительного ответа с характерными изменением иммунного состояния, цитокиновым каскадом, нарушением гемостаза и бактериальной транслокацией.

Развитие хронического ДВС сопровождается попаданием в легкие большого количества рыхлых тромбов, токсинов, микроорганизмов. Возникает та или иная степень дыхательной недостаточности, признаками которой являются: учащенное (тахипноэ) и глубокое дыхание, появление хрипов в легких. Может развиваться инфарктная пневмония. При прогрессирующей ПЭ увеличивается вязкость крови, повышается гематокрит, прогрессирует снижение количества тромбоцитов. Ведущими механизмами, обуславливающими активацию системы гемостаза, являются:

- повреждение сосудов эндотелия;
- внутрисосудистая активация тромбоцитов;
- усиление системы свертывания крови;
- снижение противосвертывающего потенциала.

Процесс внутрисосудистого свертывания крови в хронической форме протекает довольно длительно: недели и месяцы и чаще всего приходится на середину и конец III триместра беременности. Хронический ДВС-синдром может переходить в подострую и острую форму.

Клинически переход в подострую выражается в ухудшении состояния беременной (преэклампсия и эклампсия, кровоизлияния в мозг, преждевременная отслойка плаценты, органная недостаточность). Типичными для этого состояния являются органная недостаточность: почечная, печеночная, почечно-печеночная, надпочечниковая, легочная.

Конечная стадия ПЭ – необратимые дистрофические изменения в жизненно важных паренхиматозных органах, когда женщина погибает от осложнений (кровоизлияние в мозг, маточное кровотечение острая недостаточность – дыхательная, печеночная, почечная, тромбоэмболия и др.). Частым осложнением является гнойно-септическая инфекция в послеродовом

(послеоперационном) периоде вследствие иммунодефицитного состояния.

Критерием оценки тяжести клинического течения необходимо считать длительность от начального срока появления первых признаков ПЭ. Основные достоверные признаки ПЭ – это клинические симптомы: отеки, протеинурия, гипертензия или их сочетание, или преобладание одного над другими (Айламыян Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

3. Способы коррекции нарушений механизмов адаптации

3.1. Низкоинтенсивное лазерное излучение

Низкоинтенсивное *лазерное излучение* (ЛИ) как внешнее воздействие само по себе не может быть регулятором, но осуществляет корригирующий эффект в отношении нарушенных функций организма через активацию работы собственных регуляторных систем клетки. Внутриклеточными регуляторами, опосредующими влияние на клетки медиаторов, гормонов и биологически активных веществ, являются циклические нуклеотиды: цАМФ и *циклический гуанозинмонофосфат* (цГМФ). Они имеют высокую свободную энергию гидролизата (позволяющую отнести их к классу макроэргических соединений), регулируют специфические клеточные функции. Свидетельством участия системы гуанилатциклаза (ГЦ)-цГМФ в реализации биоэффектов низкоинтенсивного ЛИ является сходство их конечных результатов действия. Примером этого является участие цГМФ во внутриклеточной трансформации холиэнергического сигнала в миокарде, цГМФ участвует в регуляции сосудистого тонуса, в частности инициируя дилатационные реакции периферических сосудов. При действии ЛИ происходит расширение мелких кровеносных сосудов и лимфатических микрососудов в различных областях тела, стимулируется митотическая активность клеток. Для низкоэнергетического ЛИ доказанным биологическим эффектом является стимуляция размножения клеток, способствующая ускорению заживления переломов, ран, язв. Метиленовый синий (блокатор гуанилатциклазы) предотвращает увеличе-

ние синтеза ДНК в клетках HeLa и их пролиферацию в ответ на лазерное воздействие.

Система ГЦ-цГМФ ингибирует процесс адгезии и агрегации тромбоцитов. Облучение обогащенной тромбоцитами плазмы крови светом He-Ne лазера тормозит агрегацию кровяных пластинок, индуцированную АДФ, коллагеном, адреналином и фактором активации тромбоцитов, и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов на экстраклеточном матриксе. В основе ингибиторного влияния красного цвета на функцию тромбоцитов лежит стимуляция синтеза и повышения внутриклеточной концентрации цГМФ, вследствие фотоактивации гуанилатциклазы (Брилль А.Г., 1997). Можно считать систему ГЦ-цГМФ универсальным звеном в реакции клетки на любое фотовоздействие, в т.ч. на НЛИ.

При воздействии различных возмущающих факторов, приводящих к изменению биоструктур, или развитию патологического процесса (воспаления, ишемия, дистрофия и т.д.), изменяется структура водного матрикса. ЛИ на этом фоне приводит к нормализации резонансного отклика биосреды, что создает оптимальные условия для репаративных процессов на клеточном и тканевом уровне.

При облучении биообъектов ЛИ в живых клетках возникает генерация вторичного слабого радиоизлучения в КВЧ-диапазоне и часть биологических эффектов ЛИ опосредуется этим эндогенным КВЧ-воздействием, о чем свидетельствует значительное сходство клинических эффектов, наблюдаемых при использовании лазерной и КВЧ-терапии.

Молекулярные механизмы отклика организма на ЛИ включают первичную активацию нескольких фоточувствительных молекул, с последующей передачей фотосигнала по цепям внутриклеточного сопряжения, вовлечением в реакцию многих макромолекулярных комплексов и надмолекулярных структур. Осуществляется координация информационных, энергетических и пластических процессов в клетке, приводящая к нормализации ее структуры и функции при наличии предшествующей альтерации, или повышению ее резистентности к последующим патогенным воздействиям. Весьма существенно, что фотосигнал в той или иной форме поступает в клеточное ядро и достигает

клеточного аппарата, изменение функции которого обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференцировку, создает структурную основу для усиленной работы клетки (Брилль Г.Е., Панина Н.П., 2000).

3.2. Лазерофорез

Особенности биофизико-химических реакций при воздействии низкоинтенсивного ЛИ дают возможность использовать способ транскутанного проведения экстрактов препаратов, или *лазерофорез* (ЛФ).

Под ЛФ понимается – *способ проведения химических и сложных биологически активных веществ растительного происхождения во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности, оказывающего также самостоятельное положительное воздействие на энергетический баланс организма через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ* (Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г. и соавт., 2001).

Важное значение в механизме действия ЛИ имеет резонансное возбуждение ионных каналов. Ионные каналы являются открытыми колебательными контурами, и если они резонируют с частотой электромагнитных волн ЛИ, то следует ожидать влияния когерентного ЛИ на распространение потенциала действия.

Повышение энергетической активности биологических мембран под действием ЛИ приводит к изменению биоэлектрических процессов, к увеличению активности транспорта веществ через мембрану или электрохимического потенциала, усиливают окислительное фосфорилирование.

Биологический эффект ЛИ связан, кроме известных механизмов, с его участием в организации кодирующих солитонных процессов. Взаимодействие фотонов и экситонов вдоль линейных молекул ведет к возникновению солитонов, создавая нелинейные молекулярные колебания. Нелинейные межатомные силы, особенно в водородной связи, образуют мощные одиночные волны с большой продолжительностью излучения. При этом молекулярные колебания превращаются в проводник, перенося энергию через длинные молекулярные цепи, через амидные

«гребни» в протеинах. Распространение этих колебаний сочетается с нелинейными звуковыми волнами. Солитоновые волны в биомолекулярных системах – это проявление незатухающих колебаний, синхронизирующих систему с внешними стимуляциями (Хадарцев А.А. и соавт., 1999).

Повышение энергетической активности биологических мембран приводит к изменению биоэлектрических процессов и увеличению транспорта веществ через мембрану или электрохимического потенциала, усиливает основные биоэнергетические процессы, в частности, окислительное фосфорилирование.

После облучения происходит активация внутриклеточных метаболических процессов, увеличение биосинтеза ДНК, РНК, увеличение митохондрий и рибосом, усиление аэробного гликолиза, повышение продукции АТФ на 70%. В ряде случаев при электронной микроскопии отмечены ультраструктурные изменения в митохондриях и аппарате Гольджи, а также увеличение количества митохондрий и элементов гранулярного эндоплазматического ретикулума.

Спектры поглощения различных макромолекул разбросаны по частотному диапазону. В то же время биологические эффекты воздействия разного по длине волны НЛИ очень сходны и объединяются термином «биостимуляция».

3.3. Янтарная кислота

Эффективность применения *янтарной кислоты* (ЯК), как адаптогена – *синтоксина*, доказана рядом исследований (Корягин А.А., 2004; Краюхин А.В., 2005; Рязанова Е.А., 2007).

ЯК (бутандионовая кислота; этан-1,2-дикарбоновая кислота) – универсальный промежуточный метаболит, образующийся при взаимопревращениях углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. В физиологических условиях ЯК диссоциирована, поэтому название ее аниона – сукцинат – часто употребляют как синоним термина «янтарная кислота».

Свободная ЯК в небольших количествах обнаружена в буром угле, г/кг, или 0,8–8,0 ммоль/кг) она содержится в незрелых ягодах, соке сахарной свеклы, сахарного тростника, репы, в ревене, люцерне, алоэ, боярышнике торфе, натуральных смолах и

янтаре. В значительных количествах (0,1–1,0, землянике, каланхоэ, крапиве, лимоннике китайском, полыни горькой, родиоле розовой, чистотеле большом и в других растениях.

Содержание ЯК в животных тканях сопоставимо с таковым для других ди- и трикарбоновых кислот (лимонной, α -кетоглутаровой, фумаровой, яблочной и др.) и составляет у крыс в среднем 0,791, 0,804 и 0,287 ммоль/кг в головном мозгу, печени и миокарде, соответственно. Концентрация ЯК в плазме крови значительно меньше и близка к 0,004 мМ. ЯК, обнаруживаемая в животных тканях, является продуктом пятой реакции и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса). В условиях гипоксии происходит накопление ЯК в организме млекопитающих за счет окисления α -кетоглутарата в присутствии аспартата либо путем дисмутации α -кетоглутарата – окислительного аминирования в присутствии ионов аммония с образованием сукцината и глутамата. Дополнительным источником ЯК в тканях является липолиз, в процессе которого при окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в углеродной цепи синтезируется сукцинил-КоА.

В нервной ткани функционирует так называемый γ -аминобутиратный шунт (ГАМК-шунт, цикл Робертса), в ходе которого ЯК образуется из ГАМК через промежуточную стадию янтарного полуальдегида.

В настоящее время для получения чистой ЯК редко прибегают к ее выделению из природных источников, предпочитая методы химического синтеза (гидрирование малеинового ангидрида или фумаровой кислоты). Ввиду отсутствия у молекул ЯК хиральной асимметрии (то есть способности образовывать «зеркальные» изомеры) ее синтетические препараты полностью идентичны по физико-химическим свойствам и биологической активности ЯК, выделенной из природных источников.

ЯК и ее натриевая соль обладают низкой токсичностью для млекопитающих, в организме которых сукцинат является естественным метаболитом.

Накопленные к настоящему времени и изложенные в данном пособии сведения о биологической активности ЯК позволяют отнести ее к адаптогенам. Вместе с тем, возможности приме-

нения ЯК и ее соединений в медицине далеко не исчерпываются их адаптогенными свойствами. В связи с этим очевидно несоответствие между возможностями, которые открывает внедрение препаратов ЯК в практику (Ивницкий Ю.Ю. и соавт., 1998).

Введение в организм *сукцината натрия* (СН) в дозах, которые при условии равномерного распределения вещества по органам и тканям обеспечили бы концентрации на 2 и более порядков больше, чем среднетканевые в исходном состоянии, вызывает неспецифические эффекты, наблюдаемые также при введении гипертонических растворов хлорида натрия в эквивалентных дозах.

Пополнение пула интермедиумов цикла Кребса. В 1934 году было установлено, что добавление небольших количеств фумарата, малата или сукцината к суспензии измельченной мышечной ткани приводит к приросту потребления тканью кислорода, многократно большему, чем можно было бы объяснить только окислением добавленных субстратов до диоксида углерода и воды.

Процесс носит каталитический характер, поскольку одна молекула добавленной к ткани дикарбоновой кислоты обеспечивает окисление многих молекул эндогенных субстратов. Однако стимулирующее действие какой-либо из названных карбоновых кислот на потребление кислорода отменяется ингибитором СДГ – малонатом. Иными словами, окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот на усвоение тканью кислорода.

Сукцинат как источник восстановительных эквивалентов в клетке. ЯК уступает другим субстратам КД в термодинамической эффективности окисления. Сопряженный с фосфорилированием НАД-зависимый перенос к кислороду одной пары электронов от таких субстратов, как пируват, изоцитрат, α -кетоглутарат, малат, глутамат, сопровождается расходом 3-х молекул АДФ и синтезом соответствующего количества АТФ. Близкое к этому соотношение (1:2,85) получается и при окислении жирных кислот. При окислении сукцината, в пересчете на 1 пару электронов, образуется до 2 молекул АТФ. Поэтому при использовании в качестве субстрата окисления сукцината удовлетворение клеткой ее энергетических потребностей

требует на треть большего, чем при НАД-зависимом окислении, количества кислорода.

Однако в действительности стимулирующий эффект ЯК на КД существенно превышает 33%. Так, прирост скорости потребления кислорода срезами печени при внесении в содержащую глюкозу инкубационную среду СН составляет от 118% до 6000%. О большой биологической значимости этой реакции свидетельствует тот факт, что она утрачивается клетками в процессе опухолевой трансформации и выражена в опухолях значительно меньше, чем в исходных здоровых тканях.

Преимущества сукцината в скорости окисления перед другими субстратами КД наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность СДГ и продукция эндогенного сукцината возрастают.

В интактной клетке окисление сукцината сопровождается АТФ-зависимым восстановлением пула пиридиновых динуклеотидов. Поскольку соотношение концентраций окисленной и восстановленной форм НАД является вторым по значимости, после соотношения уровней АДФ и АТФ, положительным модулятором НАД-зависимого окисления, последнее в присутствии избытка сукцината тормозится. Восстановление сукцинатом пула пиридиновых динуклеотидов, от состояния которого зависит антиоксидантная функция системы глутатиона, позволяет ряду авторов рассматривать ЯК как антиоксидант в биологических системах.

Влияние на оксигенацию внутриклеточной среды. Возможность индукции тканевой гипоксии воздействиями, стимулирующими тканевое дыхание, экспериментально доказана. К таким воздействиям относятся нагревание, введение катехоламинов или индолилалкиламинов. Однако в большинстве случаев разграничить роль гемодинамических и метаболических эффектов в понижении среднетканевых значений pO_2 трудно. Естественно, что вопрос о возможности снижения оксигенации тканей средствами, не нарушающими транспорт в них кислорода и, соответственно, не ограничивающими способность к аэробному ресинтезу АТФ, представляет интерес.

Сукцинат стабилизирует структуру и функциональную активность митохондрий, является индуктором синтеза белка, влияет на ионный транспорт, модифицирует метаболизм липидов.

Влияние на газотранспортные системы организма. Внутривенное введение ЯК в небольших дозах значительно улучшает гемодинамические показатели у животных с экспериментальным инфарктом миокарда.

Способность экзогенной ЯК корректировать метаболический ацидоз и интенсифицировать утилизацию кислорода тканями позволяют характеризовать действие сукцината при циркуляторной гипоксии как антигипоксическое.

Наиболее существенные изменения кислотно-основного состояния крови, вызываемые гипоксической нагрузкой, были связаны с вытеснением диоксида углерода из бикарбоната, со снижением концентрации последнего и возрастанием дефицита анионов буферных оснований. Реакция на гипоксическую нагрузку лиц, получавших СН, имела ряд особенностей. У них не наблюдалось снижения напряжения диоксида углерода в плазме крови, а напряжение кислорода и насыщенность им гемоглобина снижались (чего не наблюдалось в контроле). Такие изменения свидетельствуют о том, что процессы биологического окисления в организме испытуемых опытной группы реагировали на гипоксическую нагрузку интенсификацией, что сопровождалось дополнительным, в сравнении с контролем, расходом кислорода и накоплением диоксида углерода. В контроле утилизация кислорода в условиях гипоксии тормозилась, что обусловило неизменность напряжения кислорода и вымывание из крови диоксида углерода.

Изменение кислотно-основного состояния крови при введении ЯК характеризовалось достоверным повышением pH и стандартного бикарбоната (на 7%). Напряжение диоксида углерода в крови достоверно повышалось на 13% позже – через 1 час после введения препарата, когда pH уже возвращался к исходному уровню.

В основе лечебно-профилактических свойств ЯК и ее соединений лежит их модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – КД, ионный транспорт, синтез белков. При этом амплитуда и направленность модификации зависят от

исходного функционального состояния тканей, а ее конечный результат выражается в оптимизации параметров их функционирования.

Применение 100 мг/кг сукцината аммония (энергопротектора) в сочетании с 200 мг/кг пантенола (мембранопротектора) при экспериментальной 2-х часовой ишемии мозга крыс с последующей 24-часовой реперфузией под контролем отражающих состояние *перекисное окисление липидов* (ПОЛ) диеновых и кетотриеновых конъюгатов – вызывало достоверное увеличение этих показателей на 51% и 64,7% .

3.4. Системные гирудотерапевтические воздействия

Пиявка используется с лечебной целью со времен возникновения человечества. Гирудотерапия являлась необходимым и высокоэффективным способом лечения еще у современников Гиппократ, Плиния, Авиценны и многих других врачей древности. В России приверженцами этого метода лечения были Н.И. Пирогов, Г.А. Захарьин, Г.Ф. Ланг и др.

В настоящее время *гирудотерапия* переживает возрождение. Идентифицируются *биологически активные вещества* (БАВ) пиявки – секрет их слюнных желез, изучается механизм их действия, разрабатываются лекарственные препараты на основе пиявочного сырья. С 50–60 гг. прошлого столетия проводятся клинические испытания гиалуронидазы, одного из наиболее важных БАВ пиявки. Были созданы отечественные препараты *ронидаза* (для наружного применения) и *лидаза*, используемые до сих пор. *Гирудотерапия* набирает темп развития, конкурируя с новейшими лечебными методиками. Значение и высокая эффективность древнего метода лечения доказана современными клинико-лабораторными методами. Использование медицинских пиявок вызывает многостороннее действие и позволяет добиться общего влияния на организм, и местного – на очаг поражения.

При лечении пиявками создается временная «*хозяино-паразитарная*» система, в котором инициатором перестройки является пиявка – гельминт, относящийся к кольчатым червям. Метаболические, структурные и регуляторные преобразования

при этом есть результат формирования гельминтом адекватной среды обитания. Иными словами, гельминт вносит необходимые поправки: в деятельность организма человека за счет своих репаративных ресурсов, и восстанавливает нарушенный *гомеостаз* посредством воздействия на соответствующие рецепторы клеток-мишеней биологически активными веществами. После укуса пиявки, и отпадания ее, из ранки в месте присасывания вытекает кровь, которая не сворачивается, вследствие воздействия мощного коагулянта *гирудина*. Истечение крови может быть до 12–24 часов. Зачастую образуется гиперемия – асептическое воспаление вокруг укуса (Еськов В.М., Брагинский М.Я., 2000; Еськов В.М., Филатова О.Е., Степаненко П.Ю., 2000; Еськов В.М., 2001).

В слюне пиявки содержится фермент *гиалуронидаза*, который участвует в процессах оплодотворения, регенерации тканей, образования внутрисосудистой жидкости, способствует проницаемости капилляров. В процессе оплодотворении важную роль играет гиалуронидазный механизм. *Гиалуронидаза* семенной жидкости разрушает гиалуроновую кислоту в цементе клеток *согона radiate*, окружающих яйцеклетку и препятствующих проникновению в нее сперматозоидов. Ключевой механизм *гирудотерапии* связан именно с этим свойством *гиалуронидазы*. Под воздействием пиявочного секрета изменяется проницаемость сосудистой стенки, что позволяет тем или иным жизненно важным веществам и клеткам перемещаться из сосудистого русла в ткани и наоборот.

Из публикации (Еськов В.М., Хадарцев А.А., 2009) известно, что пиявки регулируют синтез цитокинов, которые вырабатываются макрофагами, и влияют на взаимодействие макрофагов с эпителиями тканей, формирование очагов воспаления, отека, пирогенных реакций, иммуномодуляцию, включая гистамин для ускорения фазы воспаления (Живогляд Р.Н., 2002; Жаров Д.Г., 2003; Филатова О.Е., Насирова А.Р., Шипилова Т.Н., Хадарцева К.А., 2009; Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., 2009). Это позволяет считать их универсальным регулятором процессов воспаления.

Существуют анатомические пути, по которым капиллярная сеть кожи и подкожной жировой клетчатки сообщается с венозной сетью внутренних органов. На коже эти пути представлены

рефлексогенными зонами. Если наложили на это место пиявку – от кожной ранки до пораженного органа пронизывает толщу тканей так называемый кожно-капиллярный шунт. Через этот шунт осуществляется дренаж больного органа, по нему же беспрепятственно поступают бактерицидные, иммуностимулирующие и др. БАВ, которые содержатся в слюне пиявки.

Важным преимуществом *гирудотерапии*, которая принципиально отличает ее от других видов лечения, является то, что пиявка оказывает лечебное действие – территориально. Пиявка реализует свое действие преимущественно в том месте, куда посадил ее врач, не оказывая нежелательного общего эффекта.

В.Н. Серов и А.А. Кожин показали, что в ходе клинико-экспериментального исследования при патологических состояниях (дисфункциональных маточных кровотечениях) возникает возбуждение гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной регуляции с соответствующими биохимическими и клиническими проявлениями. Характерны дизритмические изменения биоэлектрической активности мозга, повышение функции надпочечников, повышение обмена гонадотропинов. Интенсификация продукции яичников проявляется главным образом в увеличении выработки эстрогенов и возникновении дисфункционального состояния ановуляции и недостаточности функции желтого тела. Гиперреакция яичников сопровождается активацией функции надпочечников, щитовидной железы, возникает общая реакция, направленная на подавление возбужденного гипоталамуса. В то же время эстрогены индуцируют пролиферативные процессы в эндометрии, миометрии, яичниках.

Изменение психоэмоционального, вегетативного и гормонального статуса, метаболизма (рост свободно-радикальных процессов, снижение барьерной емкости антиоксидантной системы, гипоксии и др.) а также воспалительные и иммунные реакции, деструкция клеток – определяют клинические признаки заболевания. При этом происходят изменения периферических и центральных звеньев системы «*гипоталамус-гипофиз-яичник*», т.е. всей гормональной системы, а также системы катехоламинов, что находит отражение в особенностях секреции гонадотропных и стероидных гормонов, характере биоэлектрической активности мозга. Нарушения гормонального гомеостаза приво-

дит к кровотечениям. Возникает порочный круг под воздействием патологических факторов; происходят изменения в нейроэндокринной системе, которые, в свою очередь усиливают влияние патологических факторов.

На сегодняшний день имеется малая эффективность новейших гормональных препаратов (антигонадотропные гормоны – даназол, агонисты гонадотропин – релизинг гормона – декапептил депо, золдекс, нафарелин и др., норстероиды последнего поколения – гестринон). Настораживают побочные действия при их длительном приеме, нарушение жирового обмена, остеопороз, облысение и пр.

Одним из методов лечения, не дающих рецидива вышеуказанных заболеваний является *гирудотерапия*, которая имеет явные перед фармакологическим лечением, поскольку оказывает комплексное естественное воздействие на множество нарушенных функций организма – путем их коррекции, практически без отрицательных побочных эффектов.

При выпадении каких либо нейроэндокринных звеньев из системы регуляции организма комплекс БАВ пиявки возмещает нейроэндокринный дефект путем коррекции иммунитета и гомеостаза (Жаров Д.Г., 2003; Филатова О.Е., Насирова А.Р., Шипилова Т.Н., Хадарцева К.А., 2009; Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., 2009), что ведет к продуцированию железами внутренней секреции эндогенных гормонов в физиологических дозах.

Клиническое значение *гирудотерапии* объясняется способностью пиявочных ферментов устранять ишемию и гипоксию тканей, а также микроциркуляторные расстройства – три основных фактора, определяющих базовые механизмы развития болезни. Гипоксия тканей, как ведущий патогенетический механизм, связан с нарушениями кровообращения или с энзимными процессами.

По мнению И.В. Давыдовского (1969), патогенез подразумевает не только функциональные (физиологические, рефлекторные, биохимические, иммунологические и проч.) сдвиги, но и структурные изменения, как правило, локализованные в определенных тканях и органах. Он intimately соприкасается с гисто-

генезом, который в известной мере отражает функциональную сторону процесса.

Постоянство внутренней среды организма (эндэкологическое равновесие) контролируется центральными регуляторными системами, а также автономными органами структурами, во многом зависит от межсистемных взаимодействий, которые не только являются пусковыми механизмами развития патологического процесса, но и способствует углублению процесса по мере прогрессирования болезни. Среди межсистемных взаимодействий, регулирующих защитные реакции, вероятно, основным является блок связей между нейроэндокринной и иммунными системами, так как с помощью иммунных реакций – лизиса, фагоцитоза и цитотоксичности – организм избавляется от генетически чужеродных субстанций. Считается, что при болезнях возникает нейроэндокринная дисрегуляция иммунной системы. Связи между нейроэндокринной и иммунной системами динамичны и необходимы для нормального функционирования каждой из них (Карасева Ю.В., 2003).

Предполагается, что в основе ряда заболеваний может лежать дефект иммуноэндокринного взаимодействия. Альтернативы набору пивочных ферментов в современной клинической медицине не существует. Известно, что БАВ, продуцируемые пиявками, обеспечивают:

- 1) общее рефлексогенное действие, нервно-рефлекторное;
- 2) противовоспалительный эффект, обусловленный: (деконгестивным) опорожняющим, уменьшающим отек, улучшающим микроциркуляцию и лимфообращение действием
- 3) антикоагулирующий эффект
- 4) обезболивающий эффект
- 5) бактериостатическое и бактерицидное действие
- 6) защитный противотромботический эффект;
- 7) устранение микроциркуляторных нарушений;
- 8) противоишемическое действие
- 9) гипотензивное действие
- 10) иммуностимулирующее, нейрогуморальное действие
- 11) противоотечное действие
- 12) антисклеротическое (антигериартрическое) действие
- 13) энергетический эффект;

- 14) антигипоксическое действие
- 15) седативное действие
- 16) регенераторный эффект.
- 17) регулирующее влияние на гомеостаз
- 18) гемостатический эффект гирудотерапии

Нервно-рефлекторный эффект, в связи с богатой иннервацией кожи. Рефлекторные механизмы воздействия пиявок на организм человека следует рассматривать с позиции забытого, к сожалению, учения И.П. Павлова, И.М. Сеченова, А.А. Ухтомского. Раздражающее действие начинается с момента укуса пиявки и введения через ранку в организм больного БАВ ее слюны. Импульсы передаются в определенные сегменты спинного мозга, а посредством общего рефлекторного влияния изменяются функции центральной и вегетативной нервной системы. Кроме того, сказывается влияние кровоизвлечения пиявкой и последующего длительного кровотечения из ранки. В целом благотворное, разнохарактерное действие рефлекторного раздражителя опосредовано и модифицировано внутренними условиями микроорганизма, изменениями в сосудистой и других системах при различных патологических состояниях, особенностями и функционированием высших отделов центральной нервной системы и состояния ВНС.

В конечном итоге действие его зависит от силы раздражения и индивидуальной восприимчивости. Поэтому важно знать и наблюдать, какие изменения вызываются той или другой степенью раздражения в различных системах. Сильная степень при одной болезненной форме может быть благотворной или причинить существенный вред, где требуется раздражение меньшей интенсивности, и наоборот.

Противовоспалительное действие секрета заключается в ингибировании образовании кининов, являющихся медиаторами воспаления. Фермент *апираза* отщепляет остаток фосфорной кислоты от АТФ и поэтому оказывает противовоспалительное действие, когда процесс воспаления стимулируется АТФ. Обезболивающий механизм *гирудотерапии* заключается в том, что *кининазы*, обнаруживаемые в секрете, снижают активность брадикинина, стимулирующего боль. Улучшение микроциркуляции

происходит за счет спазмолитического и реологического эффектов, а также из-за снижения коагуляционного потенциала.

После постановки пиявок экспериментальные животные, в кровеносное русло которых вводили летальные дозы кишечной палочки или стрептококка, не погибали, тогда, как контрольные животные погибали при явлениях бактериемии. Имеются работы, подтверждающие бактериостатическое действие пиявочного секрета.

Cohnhelm (1867) установил, что ранние проявления острого воспаления характеризуются нарушением сосудистой проницаемости, при этом важное место отводится нарушениям сосудистой проницаемости в патогенезе отеков сердечного происхождения. На начальных этапах лечения у каждой 5–6 больной при лечении возникает воспаление близлежащих лимфатических узлов с повышением локальной температуры. Выполняющая функцию дренажа лимфатическая система как бы блокируется. Вопрос разрешается подключением антибиотиков с учетом микрофлоры пациента. Это воздействие идентично с введением в организм *пирогенала* и *гоновакцины*. Интенсивность и характер воспаления лимфатических узлов зависят от общего состояния организма, что побуждает врача изменить технику лечения.

Известно, что гнойно-септические и воспалительные заболевания сопровождаются повышением проницаемости сосудов в системе микроциркуляции пораженного органа. Образующиеся вследствие повреждения тканей гистамин, серотонин, кинины и другие БАВ пиявки вызывают расширение капилляров, повышение кровотока, усиление проницаемости сосудов, которое приводит к выходу белковых фракций плазмы и накоплению жидкости, богатой белками, под эндотелием капилляров и в межтканевом пространстве. Это способствует прогрессированию воспаления. Параллельно происходят изменения в системе гомеостаза, в частности, в тромбоцитарном звене. Повышается адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов. Инфекционный токсин непосредственно индуцирует агрегацию тромбоцитов.

Кроме того, в последние годы обнаружены также *бделины* и *эглины*. *Бделины* ингибируют амидолитическую активность трипсина и плазмина, а также акрозина, образуя с этими ферментами неактивный экрамолярный комплекс. *Эглины* ингиби-

руют альфа-химотрипсин, субтализины и нейтральные протеазы гранулоцитов человека – *эластазу* и *катепсин G*, образуя с этими протеазами прочные комплексные соединения, уменьшая тем самым воспалительный ответ. Биологическая ценность этих ингибиторов зависит от их способности блокировать активность лейкоцитарных протеаз, выделяемых при воспалении.

Показано, что, учитывая анастомозы между сосудистой сетью кожи и внутренними органами, можно добиться глубокой деконгестии последних при помощи капиллярного кровопускания, вызываемого пиявками. Капиллярное кровопускание ценно тем, что медленно отвлекает кровь и обуславливает постепенную деконгестию органа.

Антикоагулирующее действие. Профессор К. Дьяконов в 1863 г. в своих исследованиях писал, что «несвертываемость крови и растворение кровяных шариков указывает на существование в кишечном канале пиявки какого-то растворяющего деятеля». Гипотеза профессора К. Дьяконова, изложенная им в статье «Изменение человеческой крови в пиявках» (1868 г.) нашла подтверждение в 1884 г. Хайкрафт, получил из головных концов пиявки активный экстракт, из которого впоследствии был выделен чистый антикоагулянт – *гирудин*.

В последующем был обнаружен фермент *гиалуронидаза*, а в настоящее время выявлены и другие высокоактивные биологические компоненты. Установлено, что обитаемая в кишечном канале пиявки бактерия-симбионт (*Bacillus Hirndiesie*) обладает не только бактерицидными и бактериостатическими свойствами, но и является продуцентом вещества с тем же практическим спектром биологической активности, что и компоненты секрета слюнных желез пиявки. Исследования показали, что эти вещества попадают в кровь больных вместе с секретом слюнных желез и влияют на *гомеостаз* нормализующим образом.

Гирудин – наиболее изученный компонент пиявочного секрета, высокоспецифичный ингибитор *тромбина*, является 65-членным полипептидом. Он является эффективным в предупреждении и лечении синдрома *диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС) крови, который провоцируется появлением в крови избытка *тромбина*. Кроме того, *гирудин* оказывает защитное противотромбическое действие. Проблема полу-

чения этого ингибитора решается на Западе методами генной инженерии. Фирмами США, ФРГ и Франции получен рекомбинантный *гирудин*.

Методами генной инженерии был синтезирован *эглин «С»*, мощный ингибитор *эластазы* нейтрофилов человека, который используется в клинической практике за рубежом.

На биологическом факультете МГУ разработан способ получения нативного секрета слюнных желез медицинских пиявок и изучены его свойства. Показано, что секрет является ингибитором тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, он блокирует общую адгезию и первичное прикрепление тромбоцитов к поверхности коллагена, который экспонируется при повреждении сосудистой стенки. Секрет блокирует агрегацию тромбоцитов, стимулируемую индукторами различной природы, путем активации аденилатциклазы мембран тромбоцитов и повышения уровня циклического АМФ. Секрет пиявки ингибирует начальные стадии каскада активации белков системы свертывания крови путем блокирования калликреина плазмы крови и фактора Хагемана. Эти свойства секрета определяют защитное противотромботическое действие *гирудотерапии*.

Обнаружен, выделен и изучен новый фермент, названный *дестабилазой*, которая гидролизует изопептидные связи, образующие поперечные сшивки между молекулами фибрина, фактором XIIIa, в присутствии ионов кальция. Действие *дестабилазы* определяет неизвестный ранее механизм *фибринолиза-изопептидолиза*.

В секрете обнаружены соединения, по-видимому, простанойдной природы, которые, подобно стабильным аналогам *простациклина*, ингибируют агрегацию тромбоцитов и стимулируют секрецию тканевого активатора плазминогена из сосудистой стенки. *Дестабилаза* и пиявочные «простаноиды» обуславливают тромболитические свойства секрета.

Обезболивающее действие. Механизм обезболивающего эффекта *гирудотерапии* заключается в том, что *киназы*, обнаруженные в секрете, снижают активность *брадикинина*, стимулирующего боль (Бабаева Ю.Д., 1997).

Бактериостатическое и бактерицидное действие. Экстракт слюнных желез пиявки задерживает рост культуры желто-

го стафилококка, а в больших концентрациях – уничтожает его. Риск генерализации инфекционного процесса в какой-то мере компенсируется активацией фагоцитоза, бактериостатическими свойствами пиявочного секрета, а также содержащимися в нем иммуноактивными веществами. Однако, на фоне иммуносупрессии при гнойно-септических состояниях у ослабленных больных применение пиявки может сопровождаться тяжелыми осложнениями.

Тромболитический и противосвертывающий эффекты. Секрет пиявок способен растворять свежие тромбы. В эксперименте, когда у собак и кроликов вызывали тромбоз в наружной яремной вене раскаленным зондом на протяжении 1,5 см, одной группе животных ставили медицинские пиявки, другая служила контрольной. Под влиянием лечения пиявками свежий тромб претерпевал обратное развитие. Уже через 5 дней просвет вены был свободным. В клинике проводилась биопсия тромбированной вены при тромбофлебитах до и после лечения пиявками. При первой получали картину тромбоза, при второй вена оказывалась проходимой.

Кроме того, секрет, блокирующий начальные стадии тромбоцитарно-сосудистого и плазменного гемостаза, ингибирует адгезию тромбоцитов на поверхности, покрытой коллагеном, а также агрегацию тромбоцитов, стимулированную АДФ и другими индукторами, вызывая повышение *аденилатциклазы* мембран тромбоцитов, что также препятствует активации внутреннего механизма свертывания крови, блокирует фермент *тромбин*.

Механизм растворения тромбов: БАВ воздействуют только на сформировавшиеся: «старые» фибринные сгустки, в которых полимеры фибрина прошиты изопептидными связями. Существует гипотеза, что дестабилазный комплекс адсорбируется и на вновь образующихся «молодых» тромбах, стимулируя их прочное закрепление на сосудистой стенке и быструю стабилизацию. Лишь впоследствии начинается плавное растворение сформированного тромба.

Антикоагулирующее действие, защитный противотромботический эффект, тромболитическое действие и некоторые другие эффекты объясняются свойствами именно этих соединений, из которых суммируются также устранение микроциркулятор-

ных нарушений и противоишемический эффект, напрямую решающие проблему гипоксии тканей, пускового патогенетического механизма всех известных заболеваний не инфекционной природы.

Компоненты пиявочного секрета действуют на уровне коагуляционного каскада. *Гирудин*, например, является высокоспецифичным ингибитором *тромбина*, а так же тормозит активацию факторов свертывания крови V, VIII и XIII. Об эффективности *гирудина* свидетельствуют эксперименты на крысах и кроликах, в которых он оказывал большее, чем *гепарин*, действие, предупреждающее ДВС-синдрома.

В направлении коагуляционного каскада действуют также пиявочные ингибиторы активированного X (Ха) фактора и калликреина плазмы крови, а *дестабилаза* замедляет активность фактора XIII (XIII a) в период стабилизации фибрина через торможение поперечного сшивания последнего. Таким образом, секрет пиявочных желез угнетает активацию ключевых факторов внутреннего механизма свертывания крови (калликреина, фактора Ха, тромбина) и вызывает гипокоагуляцию.

С системой фибринолиза пиявка контактирует с помощью ингибитора ключевого фермента фибринолитической системы – *плазмина* и ингибитора активации плазмина – фермента *альфа-1-антитрипсина*. Плазмин содержится в пиявке в виде профермента – *плазминогена*, который активируется тремя путями: *внутренним*, через фактор XIIa калликреин-кининовую систему (фактор XIIa зависимый фибринолиз); *внешним* – под воздействием эндотелиальных, сосудистых и тканевых активаторов (урокиназа); *экзогенным* – под влиянием стрептокиназы, эндотоксина, бактериальных пептидов и других чужеродных активаторов.

Активации *плазминогена* препятствуют ингибиторы: *альфа₁-антиплазмин*, *альфа₂-макроглобулин*, *альфа₁-антитрипсин*.

Пиявочные *бделины*, ингибирующие *плазмин*, и *эглины*, тормозящие активацию *альфа-1-антитрипсина*, и активируют, и замедляют фибринолиз одновременно. При этом возникает определенное биологическое равновесие в системе *фибринолиза*, препятствующее полному не свертыванию крови. Вероятно, поэтому не образуются продукты деградации фибриногена и обеспечивается защитный эффект при ДВС-синдроме.

В процессе *гирудотерапии* варьируются дозы и рационально сочетаются резорбтивные и местные эффекты, воспроизводимые пиявочным секретом в зависимости от технологических особенностей методов.

Устранение микроциркуляторных нарушений. Сосудистая стенка, по терминологии Л.С. Штерн (1957) *гистогематический барьер*, ограничивает кровь от клеток и внеклеточных структур организма. Часть *гистогематических барьеров* выполняет четко очерченные специализированные функции. Имеются в виду *гематоэнцефалический*, *гематоофтальмический*, *гематотестикулярный*, *плацентарный* и другие барьеры. *Гистогематические барьеры* охраняют постоянство тканевой жидкости, задерживают одни метаболиты, пропускают другие и способствуют наиболее быстрому удалению третьих.

В физиологических условиях изменяется интенсивность транскапиллярного обмена только в результате колебаний гемодинамики. Развитие активной гиперемии, или ишемий в коже – сопровождается соответственно ускорением или замедлением скорости транскапиллярного обмена. Даже в случае более сложных *гистогематических барьеров* скорость удаления низкомолекулярных веществ в основном определяются состоянием местного кровообращения. Показано исключительно большое значение базальной мембраны капилляров как основного структурного компонента *гистогематических барьеров*, определяющих плохую проницаемость для макромолекул.

Воздействие ферментов пиявочной слюны распространяется гораздо дальше эндотелия сосудов, они проникают глубоко в слой соединительной ткани, выстилающий снаружи капилляры, вены и артериолы. Самым значимым из таких ферментов следует считать *оргелазу*, разжижающую матрикс. *Оргелаза* повышает проницаемость стенок мелких кровеносных сосудов, в первую очередь капилляров. Фермент наносит удар по клеткам человеческого организма, ответственным за обмен веществ между кровью и прочими тканями, способствует активному распространению пиявочных антикоагулянтов в кровотоки (Еськов В.М., Степаненко П.Ю., 2000).

В возникновении нарушений проницаемости важная роль отводится различным, активным веществам (факторы прони-

цаемости), образующимся в тканях, в частности, при реакции антиген–антитело и воздействии раздражителей. К таким факторам причисляют (Малинецкий Г.Г., 2003) активные амины (гистамин, серотонин), белки (глобулиновые факторы проницаемости) и кинины, из которых наиболее активным является *брадикинин*. Значимости отдельных факторов проницаемости меняется в зависимости от патогенетических особенностей нарушений в сосудистой стенке. Отмечается, что нарушения проницаемости чаще бывают местными, а не генерализованными.

Помимо *гиалуронидазы* пиявочный секрет содержит и другие агенты, влияющие на проницаемость сосудистой стенки, в частности *гистаминоподобные* вещества. Вероятно, секрет слюнных желез пиявки так агрессивен, что не только разрушает межклеточный цемент, но и способен разгерметизировать структуры, которые организм возводит вокруг хронических патологических очагов с защитной целью.

Учитывая территориальность *гирудотерапевтического* эффекта, наложение пиявок показано в тот период, когда в организме уже создана достаточная концентрация этиотропных медикаментов. *Гирудотерапия* обеспечит доставку этих препаратов в очаг болезни, блокированный в результате микроциркуляторных нарушений.

Противоишемическое действие. Преимущество гирудотерапии перед другими противоишемическими средствами заключается в том, что пиявка обеспечивает территориальность лечебного эффекта, которая объясняется формированием кожно-капиллярного шунта, который устраняет блокаду локальной микроциркуляции и обеспечивает деконгестию очага болезни в течение первых 5–6 часов после наложения пиявок, пока продолжается крово- и лимфотечение из ранок. Этот механизм обеспечивает и резорбтивное действие пиявочного секрета. *Гирудотерапия* как бы восполняет дефекты лекарственной противоишемической терапии, при которой превалирует резорбтивное действие и не удастся сфокусировать концентрацию препаратов в патологическом очаге, как при пероральном, так и парентеральном применении. Следовательно, *гирудотерапия* создает предпосылки для управления региональными крово- и лимфотоком с целью восстановления функций пораженного органа.

Гипотензивное действие БАВ пиявки – обусловлено низкомолекулярными веществами *простагландиновой природы*, впервые обнаруженными в медицинских пиявках. Парадоксальность подобного воздействия определяется тем, что БАВ, продуцируемые медицинскими пиявками, приводят к норме повышенное или пониженное значение АД (артериального давления). Механизм действия в настоящее время изучается, однако, можно предположить, что снижение давления обусловлено стабильным аналогом *простаглицина*.

Нейрогуморальное действие. Современной медицине свойственна органная, преимущественно фармакотерапия, при правильном теоретизировании целостного подхода в оценке и лечении различных патологических состояний организма с учетом его нейрогуморальных механизмов. При выпадении каких-либо нейроэндокринных звеньев из системы регуляции функции организма комплекса БАВ возмещает нейроэндокринный дефект путем коррекции иммунитета и гомеостаза, что ведет к продуцированию железами внутренней секреции эндогенных гормонов в физиологических фазах. Применение гирудотерапии позволяет отказаться от заместительной терапии гормонами. Воздействие физиологических свойств гормонов на организм провоцирует, как правило, ряд не желательных побочных эффектов.

Таким образом, при лечении пиявками сказывается перестроенное влияние на организм в целом посредством рефлексоторных, сосудистых и гуморальных механизмов, морфологических, химических и биологических изменений крови, что и обеспечивает регулирующее влияние на гомеостаз и положительную клиническую симптоматику. Пиявочный секрет, содержащий биологически активные вещества, обладает кровоостанавливающим, противоопухолевым, иммуностимулирующим, омолаживающим действием (Жихарева Л.С., 1996; Живогляд Р.Н., 2002).

Иммуностимулирующее действие. Активация защитных сил организма обеспечивается взаимодействием на уровне системы комплемента; отмечено также и повышение фагоцитарной активности крови после сеанса *гирудотерапии*. Это обеспечивает противовоспалительное действие пиявок, наряду с ингибиторным, по отношению к *эластазе, катепсину* и другим ней-

тральным протеазам. Известно, что в кишечнике пиявки вегетирует *aeromonas hyarophila sp.*, которое уникально по протеазной активности, чрезвычайно агрессивна по отношению к другим микробам, и обладает мощным иммуностимулирующим свойством. Очевидно, что антипенные комплексы, образующиеся под влиянием этого микроба, так же будут активно вмешиваться в течение процессов проницаемости в местах, куда инъецируется кровь из приставленной пиявки. Принято считать (Жихарева Л.С., 1996; Живогляд Р.Н., 2002), что иммунная система взаимодействует с гемостазом через контактный фактор Хагемана, кинин-калликреиновую систему, комплемент и образование аутоантител к отдельным факторам свертывания крови.

Hamm, Schwarts (1927) расценивают бактерицидные свойства *гирудина* как результат его действия на ретикуло-эндотелиальные клетки. Имеются основания расценивать стимуляцию иммунитета пиявочным секретом, как результат сложных процессов, индуцируемых пиявкой не только в гемостазе, но и во взаимодействующих с ним системах.

Цитотоксичность, лизис и фагоцитоз – реакции, с помощью которых организм освобождается от генетически чужеродных тел и веществ, – присущи лишь иммунной системе, единственной из всех систем организма, работающей в режиме «мусорщика».

Несомненно, что нарушение взаимосвязи между сосудистой стенкой, гемостазом и иммунитетом можно восстановить с помощью *гирудотерапии*. В то же время следует признать, что резорбтивный эффект от наложения пиявок значительно слабее, нежели местные проявления. Именно этим свойством и обусловлено приставление пиявок при определенных заболеваниях на определенные точки, как правило, непосредственно над патологическим очагом.

Противоотечное действие. Механизм возникновения отеков тесно связан с процессами образования и движения лимфы, которые зависят от: 1) состояния кровяного давления; 2) степени проницаемости капилляров, их мембран и, особенно, эндотелия; 3) диуреза, определяемого функциональным состоянием почек и деятельностью нейроэндокринной системы, влияющих на уровень жажды и объективно отражающих состояние водного, со-

левого, белкового обменов, процессы гидратации и дегидратации, тканевого давления и т.д.; 4) мышечной деятельности.

Механизмы возникновения отеков чрезвычайно разнообразны. С одной стороны, это – местные процессы, с другой, – реакции общего характера: деятельность сердца, нейроэндокринной системы, почек и др.

Применительно к *гирудотерапии* наибольший интерес представляет вопрос о значении проницаемости стенки капилляров в патогенезе отека. Клинико-морфологические проявления отеков многообразны. Различают местные, региональные и общие отеки. Примерами местного отека служат участки кожи после укуса насекомыми, после ожогов и иных травм, в том числе родовых. Региональные отеки охватывают те или иные области тела. Например, при послеродовом тромбозе вен таза и бедра развивается отек нижней конечности, при циррозе печени возникающие затруднения в системе воротной вены влекут за собой развитие асцита и т.п. Застойные отеки наблюдаются при малом венозном давлении и связаны с изменением состава крови, с понижением коллоидно-онкотического давления плазмы.

Роль *гирудотерапии* в ликвидации отека неоднозначна. Показано, что *гиалуронидаза* в патологических условиях способствует задержке жидкости в соединительной ткани и возникновению отека. Поэтому нет однозначной трактовки значимости *гирудотерапии* в случаях общих отеков, при ускорении тока жидкости из капилляров в межтканевое пространство. Существуют наблюдения, когда удавалось уменьшить отеки у нефротических больных с помощью *гирудотерапии* (Живогляд Р.Н., 2005). Вероятно, сказывается территориальное действие *гирудотерапии*, которое состоит в том, что при наложении пиявок на участки кожи происходит формирование *кожно-капиллярного шунта*, пронизывающего толщу тканей от ранки, нанесенной пиявкой, до патологического очага. Для почки прослеживается путь от подкожных венул в области Петитова треугольника через вены жировой капсулы почки до бассейна вены, огибающей почку.

Антисклеротическое (антиатерогенное) действие. Сказывается в значительном снижении содержания в крови холестерина, липидов, триглицеридов, в тенденции нормализации коагулирующих свойств крови, регрессе атероматозных бляшек. В

этом аспекте действие пиявок обоснованно относят к специфическим антикоагулянтам, исходя из способности их к восстановлению только нарушенных, а не нормальных параметров свертывающей системы крови. Таким образом, гирудотерапия обеспечивает антисклеротический эффект, что определило широкое использование ее при заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения.

Способность секрета пиявок воздействовать на коллагены субэндотелия, на тромбоцитарный и плазменный гемостаз, изменять уровень липопротеидов плазмы крови, проявлять липазную и холинэстеразную активности дали основание предположить, что слюна пиявок будет оказывать антисклеротическое действие.

Энергетический эффект гирудотерапии. О нормализующем действии гирудотерапии заставляют все чаще и все громче говорить клинические результаты, согласно которым купируются различного рода функциональные расстройства и морфологические признаки заболеваний после приставления пиявок на проекции энергетических центров. *Энергетический эффект гирудотерапии* реализуется, не только за счет биохимизма пиявочного секрета, но и вследствие энергетики самой пиявки и препаратов из пиявочного сырья. Показано, что постановка одной пиявки на наиболее активную точку у конкретного пациента бывает более эффективной, нежели приставка нескольких пиявок на произвольные, менее активные точки. Установлено, что биоинформационная тест-система пиявки выравнивает, или изменяет показатели гомеостаза у большинства из обследованных пациентов.

Антигипоксическое действие. Патогенез подразумевает не только функциональные (физиологические, рефлекторные, биохимические, иммунологические и пр.) сдвиги, но и структурные изменения, как правило, локализованные в определенных тканях и органах. Повышение процента выживаемости в условиях пониженного содержания кислорода, является важным фактором для вынашивания плода при беременности, осложненной рядом патологических процессов, а также у проживающих пациентов в условиях Севера (Еськов В.М., Филатова О.Е., Степаненко П.Ю., 2000; Живогляд Р.Н., 2005).

Седативное действие слюны пиявки. При укусе и сосании пиявки импульсы передаются в определенные сегменты спинного мозга, и посредством общего рефлекторного влияния изменяют функцию вегетативной нервной системы, тем самым, вызывая седативный эффект.

Регенераторный эффект гирудотерапии. Зарегистрирован на клинических моделях генитальных нарушений, гипоплазии почки, резецированных яичников и некоторых других органов. Морфологическую реабилитацию под влиянием БАВ пиявочного секрета, можно расценивать как интегральный результат *гирудотерапии*, фиксирующей деятельность систем и органов на репаративной регенерации, восстанавливающей ритм внутриклеточных регенераторных процессов, в регуляции которых важная роль принадлежит клеточным факторам иммунитета (Еськов В.М., Филатова О.Е., Степаненко П.Ю., 2000; Живогляд Р.Н., 2005), полноценность которого целиком зависит от ФСО.

Гемостатический эффект. Нарушения гормонального гомеостаза усугубляется несостоятельностью гемостаза и продолжаются в связи с недостаточностью коагуляционного потенциала крови. При *эндометриозе*, гиперпластических процессах эндометрия остановка кровотечения происходит за счет перераспределения «отвлекающего» кровотечения, в ответ на которое срабатывают компенсаторные механизмы, препятствующие потере больших количеств крови путем повышения ее свертывающей активности в *конце гирудотерапии*. Воздействие пиявки на рефлексогенные зоны, отвечающие за функцию измененного органа (в частности, эндометрия), стимулирует через рецепторный аппарат нейроэндокринный и гемостатический механизм с восстановлением микроциркуляции и гемодилюции. БАВ пиявки так же способствуют активации рецепторного аппарата эндометрия с последующей его регенерацией (Еськов В.М., Папшев В.А., Кулаев С.В. и соавт., 2005; Малинецкий Г.Г., 2006).

Таким образом, при лечении пиявками сказывается перестроющее влияние на организм в целом, посредством рефлекторных, сосудистых и гуморальных механизмов, морфологических, химических и биохимических изменений крови, что обеспечивает регулирующее влияние на гомеостаз и положительную клиническую симптоматику.

ГЛАВА II

ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ, КАК ДИСТРЕССЕ

1. Синтоксины эндогенные и экзогенные в модуляции синтоксических программ адаптации (экспериментальные исследования)

Организм выполняет две основные функции – функцию выживания, которая поддерживается КПА и функция репродукции, которая поддерживается СПА, работающими в реципрокном режиме, т.е. являются синергистами. В организме животных и человека СПА включают *фертильные факторы*: АМГФ, ТБГ и др., а КПА – ПАМГ.

Включение КПА происходит при действии раздражителей большой силы (Морозов В.Н., 1999), сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, с выработкой энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явлениями активации иммуногенеза.

Одновременно с активацией КПА запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель происходит ее торможение, направленное на обеспечение дальнейшего функционирования организма. При этом активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к разрушению мембранных структур, массивному тромбогенезу и развитию коагулопатии потребления. СПА запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинов, вырабатываемых в репродуктивных органах (АМГФ, ТБГ) и других *фертильных факторов*, либо искусственно введенными фитоэк-

дистероидами. *Фертильные факторы* необходимы для протекания нормального репродуктивного цикла (Карасева Ю.В., 2003). Они сдерживают КПА, приводящие к торможению развития беременности.

Активация *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы* в начальный период стресса по механизму обратной связи приводит к выбросу в кровоток *синтоксиров* (*фертильных факторов*), которые через холинреактивные структуры гипоталамуса тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммуносупрессии, сдерживая активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой* системы и способствуя восстановлению гомеостатических параметров (Морозов В.Н., 1999).

Этим же механизмом объясняется развитие второй фазы стресса – *резистентности*, которая напрямую зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза – *истощение*, связанная с ослабленной выработкой *синтоксиров*, в частности АМГФ и ТБГ. Модуляцией репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома. Нами получены экспериментальные данные, указывающие на действие *фертильных факторов* и фитоэкдистероидов, как *синтоксиров*, на уровне гипоталамических структур (Морозов В.Н., Хадарцев А.А., 1998), которые резко тормозят развитие стрессовой реакции, вплоть до ее отсутствия (рис. 1).

Вне зависимости от особенностей патогенного фактора (биологической, химической или физической природы, включая травму и оперативное вмешательство), клинические признаки заболеваний определяются изменением психоэмоционального, антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного статусов. Регистрируемые системные структурно-функциональные изменения объединены динамикой взаимосвязанных механизмов по принципу «адаптация – дизадаптация».

ГАМК – ДОПАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

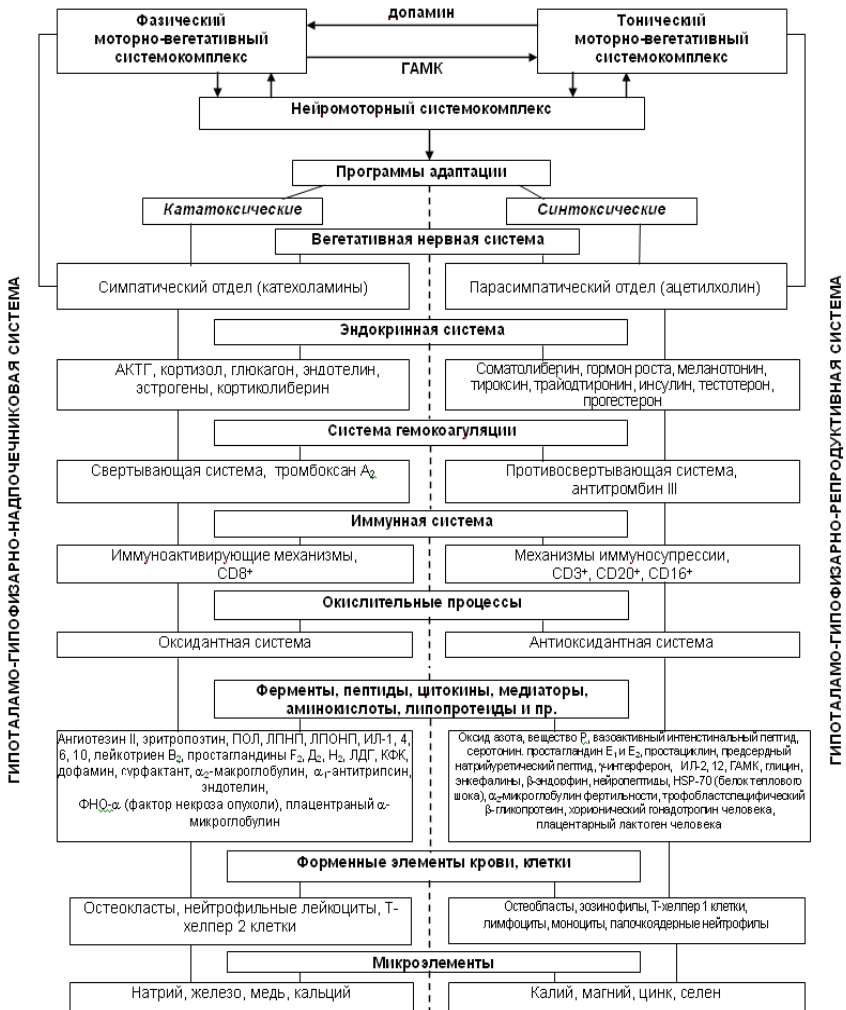


Рис. 1. Механизм регуляции СПА и КПА

Возможности управления биохимическими процессами определяются степенью изученности управляющих воздействий и формированию пакетов их воздействия. Так тепловые и холодовые способы балансировки функциональных систем с целью управления адаптацией имеют универсальную биофизико-химическую основу. У растений и насекомых вырабатываются зооэкидистероиды и фитоэкидистероиды, которые можно использовать для коррекции программ адаптации.

Изучение влияния фитоэкидистероидов и *фертильных факторов* на включение адаптивных программ у животных и человека осуществлено на 160 животных, а также изучены результаты клинических наблюдений у 340 больных с плацентарной недостаточностью (Хадарцева К.А., 2009).

Нами, для оценки результатов использован *коэффициент активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) (патент № 2196994 от 20.01.2003 г.), который на крысах рассчитывался следующим образом:

$$КАСПА = \frac{A_{AT-III} + A_{AOA} + C_{AX} + C_{IgM}}{C_{\alpha_2-MG} + C_{MDA} + C_{AD} + C_{IgA}}$$

где A_{AT-III} – относительная активность антитромбина III (%), A_{AOA} – относительная общая антиокислительная активность плазмы (%), C_{AX} – относительная концентрация ацетилхолина в крови (нмоль/л), C_{IgM} – относительная концентрация иммуноглобулинов М в крови, C_{α_2-MG} – относительная концентрация α_2 -макроглобулина (мкмоль/л), C_{MDA} – относительная концентрация малонового диальдегида (мкмоль/л), C_{AD} – концентрация адреналина в крови, C_{IgA} – относительная концентрация иммуноглобулинов А (мкмоль/л).

Введение фитоэкидистероидов и *фертильных факторов* (*синтоксинов*) приводит к активации СПА, улучшению тканевого обмена и микроциркуляции с торможением развития патологического процесса. Нами получены экспериментальные данные, указывающие на действие фитоэкидистероидов, как *синтоксинов*, на уровне гипоталамических структур (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние внутрижелудочкового введения фитоэкдистероидов (2),
АМГФ (3) и ТБГ (4), контроль (1) на состояние некоторых
показателей жизнедеятельности**

Параметры	1	2	3	4
Артериальное давление, мм рт.ст.	105,6±0,58	95,2±1,21*	94,0±1,31	92,0±1,84
Длительность кровотечения, с	69,2±1,18	90,7±2,14*	92,0±2,26	95,0±2,61
Концентрация тромбоцитов, 10 ⁹ /л	472,6±7,81	404,1±17,1*	400,0±15,6	390,0±12,9
Адгезивность тромбоцитов, %	18,2±0,49	12,0±0,84*	12,0±0,57	10,0±0,43
Время свертывания крови, с	135,6±3,32	206,4±10,4*	221,8±5,8*	199,8±3,*
Время рекальцификации, с	41,4±0,85	48,0±1,12*	50,0±1,05	52,0±1,31
КФ, мкмоль/л	10,6±0,10	11,8±0,12*	12,0±0,11	12,5±0,18
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,23±0,01	0,16±0,01*	0,16±0,01	0,14±0,01
ПДФ, нмоль/л	42,4±1,61	97,6±2,95*	105,0±2,45	110±1,86
Концентрация гепарина, Е/л	0,54±0,01	0,83±0,01*	0,87±0,03*	0,86±0,02*
Активность антитромбина-III, %	90,8±0,95	96,1±1,18*	112,6±3,11*	109,5±2,63*
Активность плазмينا, мм ²	10,8±0,53	20,0±1,10*	24,0±1,06*	24,0±1,21*
α ₂ -макроглобулин, мкмоль/л	3,9±0,09	2,4±0,21*	1,8±0,17	2,0±0,24*
α ₁ -антитрипсин, мкмоль/л	38,0±2,65	27,0±1,98	22,0±0,12*	25,0±1,63*
Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	1,29±0,02	0,98±0,03*	1,0±0,02	0,90±0,01
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,70±0,02	0,52±0,02*	0,45±0,04*	0,45±0,03*
АОА, %	24,9±0,73	31,0±1,88*	37,5±1,28*	34,0±1,65*
Активность каталазы, мкат/л	12,6±0,38	16,6±0,82*	16,4±0,46*	19,0±0,53*
СЖК, ммоль/л	0,30±0,01	0,49±0,02*	0,38±0,01	0,41±0,02
Концентрация глюкозы, ммоль/л	4,58±0,04	3,90±0,02	3,8±0,01	3,6±0,01
Концентрация лактата, мкмоль/л	1,10±0,05	0,84±0,04*	0,85±0,02	0,80±0,03
Концентрация адреналина, нмоль/л	1,8±0,01	1,4±0,01*	1,3±0,01	1,1±0,01
Концентрация НА, нмоль/л	4,2±0,21	4,1±0,11*	4,0±0,18	3,8±0,15
Концентрация серотонина, мкг/л	0,40±0,01	0,54±0,03*	0,60±0,02	0,66±0,03
Концентрация АХ, нмоль/л	97,4±1,22	156,0±6,81*	160,0±5,56	172,0±7,12
Концентрация кортизона, нмоль/л	63,2±2,64	52,8±1,26*	48,0±1,54	42,0±1,23
Иммуноглобулины G, мкмоль/л	53,0±1,03	38,1±2,56*	35,4±1,88*	44,3±2,12*
Иммуноглобулины А, мкмоль/л	6,7±0,07	4,0±0,12*	4,5±0,62*	4,4±0,51*
Иммуноглобулины М, мкмоль/л	0,51±0,03	0,68±0,04*	0,76±0,01*	0,74±0,12*
АХ, гипоталамуса, нмоль/г	8,3±0,14	5,1±0,07*	5,2±0,18*	5,0±0,32*
НА гипоталамуса, нмоль/г	0,58±0,01	0,74±0,01*	0,70±0,01*	0,87±0,01*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	420,0±12,5	690,0±14,6*	700,0±21,6*	740,0±31,7*
КАСПА	1,05±0,01	1,90±0,02	2,0±0,03	2,2±0,05
Количество животных	40	40	40	40

Примечание: * – достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Введение фитоэкдистероидов и *фертильных факторов (синтоксинов)* в эксперименте и клинике сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать с различного рода раздражителями. Концентрация ацетилхолина в структурах подбугорья при введении фитоэкдистероидов снижается, а норадреналина повышается, что является показателем включения СПА. На это указывает и резкое увеличение концентрации ацетилхолина в крови. Увеличивается КАСПА, активируются антиоксидантные и противосвертывающие механизмы крови. Увеличение концентрации ГАМК в гипоталамических структурах также является индикатором включения СПА.

Снижение выработки *фертильных факторов* сопровождается нарушением адаптивных свойств организма, приводящих к развитию болезней адаптации. Проведенные исследования показали, что у женщин с плацентарной недостаточностью имеется депрессия антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активация иммунных механизмов с увеличением иммуноглобулинов G и A, что характерно для включения КПА, направленных на поддержание энантиостаза, из-за сниженной выработки *синтоксинов*.

При этом регистрируется увеличение концентрации гидроперекисей липидов, малонового диальдегида с одновременным угнетением общей антиокислительной активности плазмы с и каталазы. От активности антиоксидантных механизмов зависит и противосвертывающий потенциал крови, который у женщин с плацентарной недостаточностью снижался так же, как и концентрация гепарина. Активность антитромбина III снижалась с резким повышением коагуляционного потенциала крови. Время свертывания крови у этих женщин было намного ниже, чем в контроле. В контрольной группе женщин время свертывания крови составляло $285,0 \pm 5,4$ с, а у лиц с гестозом – $210,0 \pm 6,7$ с. На повышенную гемокоагуляцию указывало и повышение концентрации растворимого фибрина с $0,30 \pm 0,01$ мкмоль/л до $0,45 \pm 0,01$ мкмоль/л и снижение активности плазмина с $10,0 \pm 0,54$ мм² до $4,0 \pm 0,26$ мм² и соответственно увеличение концентрации антиплазминов, таких как α_2 -макроглобулин и α_1 -антитрипсин.

Возрастала также и иммунная активность крови. Возрастала концентрация естественных киллеров ($CD16+$) и В-лимфоцитов ($CD20+$), Т-лимфоцитов ($CD3+$) и хелперов ($CD4+$) со снижением концентрации супрессоров ($CD8+$).

Все эти данные соответствуют первому дню менструального цикла. Исчезает ритмичность смены КПА и СПА с доминированием первых, что меняет чувствительность гладкомышечных клеток миометрия и сосудистой стенки к *фертильным факторам* и стероидным гормонам. Резкое снижение половых гормонов и *фертильных факторов* повышает чувствительность гладкомышечных клеток к эндогенно образующимся катехоламинам.

Нарушение выработки *фертильных факторов* при различных патологических процессах, в том числе и при плацентарной недостаточности, является основным патогенетическим звеном в развитии болезней адаптации, в частности, артериальной гипертонии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушениях конечностей и мозга.

В эксперименте показано, что нанесение сильной криотравмы на тазовые лапки крыс (снижение температуры стоп до $-7,4 \pm 0,06^\circ\text{C}$) сопровождается развитием отморожения $3,5 \pm 0,02$ степени с мутиляцией конечности на 5–6 сутки наблюдения. Предварительное удаление органов репродуктивной системы (матки и яичников) с последующим нанесением сильной криотравмы сопровождалось развитием отморожения $3,9 \pm 0,01$ степени с мутиляцией конечностей на 3–4 сутки. При нанесении сильной криотравмы на фоне предварительного ведения фитоэкдистероидов, развитие крионекротических процессов тормозилось до $2,3 \pm 0,02$ степени без явлений мутиляции конечностей. Удаление репродуктивных органов, с последующим лечением отморожения сильной степени фитоэкдистероидами, снижало степень криотравмы до $2,5 \pm 0,01$ степени. Предварительное введение женского полового гормона эстрогена животным с удаленными репродуктивными органами не влияло на течение отморожения, у них отмечалось отморожение $3,7 \pm 0,02$ степени (Хапкина А.В., 2002).

Результаты этих исследований позволили сделать вывод, что нанесение сильной криотравмы, помимо возбуждения *гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы*, ведет к воз-

буждению *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы*, которая сдерживает действие глюкокортикоидов. Удаление репродуктивной системы приводит к более резкому повреждению криотравмой тканей. Предварительное введение животным с удаленной репродуктивной системой полового гормона эстрогена не способствует торможению некротических процессов при криотравме, а введение *синтоксина* из растений (фитоэкдистероидов) предупреждает развитие крионекрозов, то есть *синтоксины* являются неотъемлемой частью стрессовой реакции.

Целесообразно включение в стресс-реакцию механизма, ранее не изучавшегося, и повышающего устойчивость организма к различного рода раздражителям. Были изучены половые гормоны при стрессовой реакции, когда их концентрация снижалась. По нашим данным, помимо включения коры надпочечников в стресс-реакцию (запускающуюся КПА), которая была описана Г. Селье (1982), также включается и репродуктивная система.

Понятие о СПА и КПА позволяет оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Эти программы показывают, что со сменой вегетативного баланса на организменном уровне, нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения функций. Эти изменения возникли в ходе эволюционного приспособления организмов к действию раздражителей, и проявляются в трех фазах переходного процесса. Сравнение активности СПА и КПА на биохимическом и функциональном уровне и составило основу наших исследований в рамках *системного анализа и синтеза*.

2. Возможности коррекции программ адаптации лазерофорезом синтоксина

2.1. Показатели центральной гемодинамики при лазерофорезе

Изучены показатели центральной гемодинамики при нормально протекающей беременности и при ПЭ до и после *лазерофореза* янтарной кислоты. Это управляющее воздействие обеспечило достоверную положительную динамику показателей, что свидетельствует

об участии янтарной кислоты в формировании программ адаптации. Улучшились показатели работы сердца, изменился тип гемодинамики в сторону эукинетического, улучшилась работа левого желудочка – повысились ударные показатели (УОК, УИ), уменьшилось сосудистое сопротивление.

Уменьшение ОПСС и УПСС свидетельствует о благоприятном воздействии янтарной кислоты на центральную гемодинамику. Такой эффект возможен только как результат внешней модуляции программ адаптации и, как следствие, эндогенной активации СПА.

Изменение показателей микроциркуляции крови также показало приближение их к норме (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЛДФ при нормально протекающей беременности (норма), и при фетоплацентарной недостаточности до и после лазерофореза янтарной кислоты

Показатели	Норма (n = 15)	До лечения (n=27)	После лечения (n=27)	P
ПМ (перф. ед.)	5,41±0,29	4,37±0,29	5,43±0,12	<0,05
ALF (перф. ед.)	1,21±0,01	0,59±0,08	1,12±0,08	<0,05
ACF (перф. ед.)	0,19±0,02	0,12±0,04	0,18±0,10	<0,05
ИКCF (ед.)	79,18±1,14	61,17±1,83	76,29±1,09	>0,05
ИЭМ (ед.)	2,04±0,14	1,32±0,15	1,94±0,12	<0,05
ИСТ (%)	81,54±6,32	107,12±8,75	89,47±3,67	<0,05
ΔПМдых. (%)	25,52±0,74	19,49±1,73	24,35±0,65	>0,05
ΔПМпост. (%)	39,73±1,12	26,44±1,15	38,39±0,85	>0,05
РКК (%)	217,39±4,18	182,37±4,26	209,37±4,6	<0,01

Достоверная динамика показателей ЛДФ после коррекции программ адаптации янтарной кислотой является фактором, подтверждающим значимость изменений микроциркуляции крови, как основы патогенеза различных заболеваний и патологических состояний и также свидетельствует о коррекции СПА.

При УФ-биоспектрофотометрии аутофлуоресценции тканей отношение интенсивности флуоресценции на длине волны 530 нм к интенсивности на длине волны 455 нм (флавопротеи-

ды/пиридиннуклеотиды) – параметр «ζ» (кси) измерялся на ногтевой фаланге 3 пальца кисти у 42 женщин при нормально протекающей (15 человек – контрольная группа) и осложненной ПЭ беременности (27 человек – основная группа) – табл. 3.

Таблица 3

Изменение параметра «ζ» у беременных при воздействии лазерофореза с янтарной кислотой

Группа	Фоновые значения	Через 1 час после процедуры	Через 3 часа после процедуры	P
Основная (n = 27)	1,16±0,014	0,95±0,021	0,37±0,011	< 0,01
Контрольная (n = 15)	0,54±0,012	0,49±0,019	0,36±0,014	> 0,05

Отмечается значительное достоверное уменьшение исследуемого параметра в основной группе, связанное с уменьшением тканевой гипоксии при ПЭ после воздействия янтарной кислоты. В контрольной группе при нормально протекающей беременности динамика не достоверна, но отмечается снижение параметра, объясняющееся скрытой тканевой гипоксией, что свидетельствует о значительной чувствительности метода.

Таблица 4

Состояние КАСПА при плацентарной недостаточности до и после лечения

Виды патологии	Контроль	Слабая степень выраженности	Сильная степень выраженности	После проведенного лечения
Плацентарная недостаточность (n=340)	1,02±0,03	0,78±0,02	0,45±0,03	1,05±0,02

Как видно из табл. 4, тяжесть заболевания соответствует определенной степени снижения КАСПА, и чем выше этот коэффициент, тем легче протекает патологический процесс. Лечение

ние *синтоксинами* нормализует КАСПА. Следовательно, обнаруженное нами состояние СПА и КПА указывает на дизадаптацию организма, с нейродинамической перестройкой вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов, что может быть диагностическим показателем степени нарушения при различных заболеваниях. Понятие о СПА и КПА позволяет оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Эти программы показывают, что со сменой на организменном уровне вегетативного баланса, нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения функции. Эти изменения возникли в ходе эволюционного приспособления организмов к действию раздражителей, и проявляются в трех фазах переходного процесса.

В ответ на стрессорное воздействие возникают реакции, связанные с возбуждением адренореактивных и холинореактивных механизмов мозга с доминированием первых, направленных на поддержание изменившихся функций организма. Эта *фаза немедленного ответа*, в которой достигается уровень регулирования, значительно превышающий окончательный, называемый перерегулированием, что характерно для открытых систем (Морозов В.Н. и соавт., 2003). Такой быстрый ответ на действие сильного раздражителя является составной частью адаптивных реакций.

В дальнейшем наступает *фаза стабилизации*, зависящая от доминирования СПА, а ее активность зависит от силы раздражителя. Завершается фаза стабилизации восстановлением гомеостаза при действии слабого или среднего по силе раздражителя за счет доминирования СПА, или переходит на поддержание изменившейся функции (*энантиостаза*) при действии сильного раздражителя за счет доминирования КПА.

2.2. Гирудотерапия при коррекции программ адаптации

Нами исследованы эффекты влияния гирудотерапии и физиотерапевтических воздействий (как управляющих) на состояние основных функций организма беременных (нормально протекающей беременности и беременности с осложнениями). Было установлено, что *магнитотерапия* существенно влияет на

СПА и КПА, т.е. является фактором, существенно сдвигающим *параметры мозга*. Определенные эффекты дает и гирудотерапия, которая вызывает колебательные движения *вектора состояния организма женщин в фазовом пространстве состояний* (ФПС).

У женщин с эндометриозами и гиперплазией эндометрия гирудотерапия вызывает колебательные движения *квазиаттракторов* из нормотонии в область глубокого тонического состояния – СПА. Так, до гирудотерапии больные эндометриозом матки получали лечение *гестагенами*: норколутом – 24 чел., гестрином – 30 чел., *эстроген-гестагенами* – 30 чел. Им проводилась также противовоспалительная терапия общепринятыми медикаментозными и физиотерапевтическими средствами, назначались болеутоляющие препараты, санаторно-курортное лечение. Однако вся перечисленная терапия давала незначительное улучшение, отмечались рецидивы заболевания.

Особое значение представляет анализ возможностей рецидивов основных признаков гинекологических заболеваний после окончания курса лечения. По нашим наблюдениям, после гирудотерапии рецидивов не было более 1 года наблюдения. У 12 больных эндометриозом периодически возникали боли в поясничной области и внизу живота после переохлаждения или физических нагрузок. В более поздние сроки (спустя 3 года) у 14 пациенток наблюдались нарушения менструального цикла.

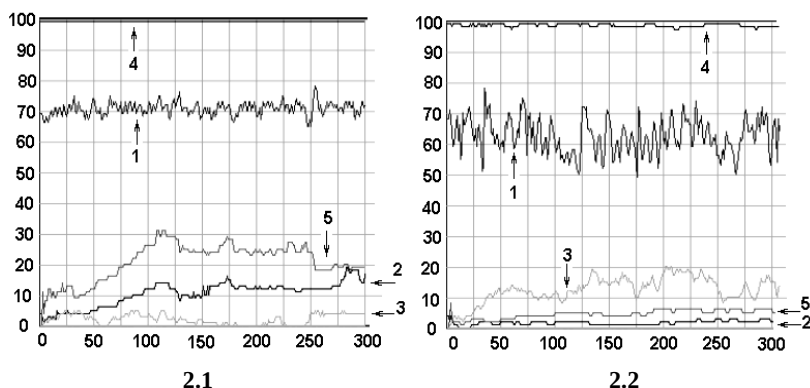


Рис. 2. Характерный пример динамики изменения показателей кардио-респираторной системы под действием гирудотерапии у больной хроническим сальпингоофоритом.

На рис. 2.1 до воздействия: (2) – СИМ – 12 у.е., (3) – ПАР–2 у.е., (4) – SpO2–99%, (1) –РГ – 720, (5) – ИНБ – 220 у.е.

На рис. 2.2. после воздействия: (2) – СИМ–3 у.е., (3) – ПАР–14 у.е., (4) – SpO2–97%, (1) – РГ–680, (5) – ИНБ–45 у.е., что свидетельствует о переходе из области F в область T под действием гирудотерапии.

Примечание: здесь и далее: СИМ – симпатическая реакция, ПАР – парасимпатическая реакция, РГ – реография, SpO2 –насыщение кислородом гемоглобина, ИНБ – индекс Баевского

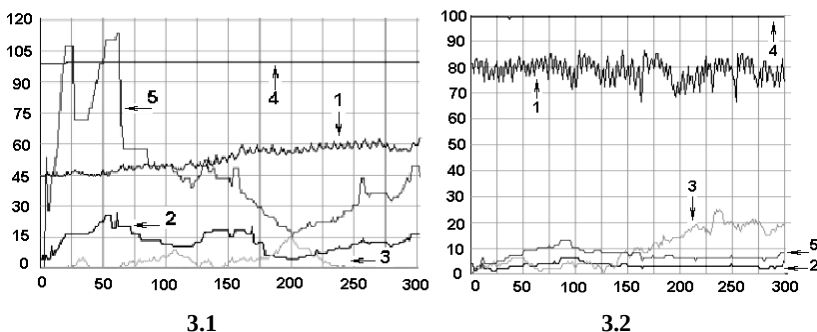


Рис. 3. Характерный пример динамики изменения показателей кардио-респираторной системы под действием гирудотерапии у больной эндометриозом В.Т.Г.

На рис. 3.1 до воздействия: (2) – СИМ–14 у.е., (3) – ПАР–3 у.е., (4) – SpO2–98%, (1) –РГ –540, (5) – ИНБ–480 у.е.

На рис. 3.2. после воздействия: (2) – СИМ–4 у.е., (3) – ПАР–11 у.е., (4) – SpO2–99%, (1) – РГ–810, (5) – ИНБ–80 у.е., что свидетельствует о переходе из фазической области в топическую область под действием гирудотерапии.

Таким образом, наблюдение за динамикой клинических проявлений при эндометриозе показало положительные клинические результаты гирудотерапии. Эффективность лечения оценивалась исчезновением альгодисменореи и межменструальных болей, нормализацией менструального цикла, восстановлением репродуктивной функции, сдвигом показателей ФСО из тонической области в фазическую (хотя первые сеансы гирудотерапии

усиливали индексы ПАР для всех больных и добровольцев, что представлено на рис. 3).

Итак, организм выполняет две основные функции – функцию выживания, которая поддерживается КПА и функция репродукции, которая поддерживается СПА, работающими в реципрокном режиме.

Возможности управления биохимическими процессами определяются степенью изученности искомым управляющих воздействий и формированию пакетов их воздействия. Так, издавна используемые тепловые и холодовые влияния имеют универсальную биофизикохимическую основу (Хадарцев А.А., 1999).

При рассмотрении проблемы адаптивных реакций в процессе жизнедеятельности, в свете теории функциональных систем П.К. Анохина (Анохин П.К., 1980; Судаков К.В., 1998, 2002), таким биологически активным веществам, как *синтоксины* и *кататоксины*, не отводится практически никакой роли.

Формирование адаптивных программ при различных патологических состояниях в процессе биоэволюции осуществляется путем взаимодействия его частей и усложнением этого взаимодействия в процессе филогенеза в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды. Выделение СПА и КПА стимулирует поиск новых фармакологических соединений, обладающих свойствами *синтоксинов* или *кататоксинов*, модулирующих соответствующую программу адаптации. Таким образом, предложена принципиально новая гипотеза развития стрессовых реакций с участием антагонистических систем – *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной* и *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой*.

3. Программы адаптации при нормально протекающей беременности

С момента оплодотворения и до завершения родов в функциональной системе «плод – плацента – мать» функционируют адаптивные программы, направленные на создание постоянства внутренней среды (поддержание *гомеостаза*) в начальную фазу беременности, затем осуществляется поддержание постоянства физиологических функций матери (поддержание *энантиостаза*) в

процессе вынашивания и изгнания плода (Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000; Морозов В.Н., Хадарцев А.А. и соавт., 2001).

В *первом триместре* беременности, как и на 21 день репродуктивного цикла, наблюдается доминирование СПА (Лазарева Ю.В., 1999; Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000; Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. и соавт., 2000), о чем свидетельствуют психофизиологические сдвиги с соответствующими изменениями в концентрации биологически активных аминов и гормонов, которые отражают состояние ЦНС, в том числе и гипоталамуса (Морозов В.Н., Хадарцев А.А., 1998; Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000). Для выяснения степени доминирования СПА был разработан *коэффициент активности фертильных факторов* (КАФФ), четко отражающий состояние СПА.

В данной серии исследований было обследовано 100 женщин, из которых 40 здоровых, чадородного возраста (контроль на 21 день репродуктивного цикла) и 60 беременных в 1, 2 и 3 триместрах беременности и во время родов. У всех женщин проводилось комплексное обследование состояния антиоксидательного, обменного и противосвертывающего потенциалов крови с определением концентрации в крови адреналина, норадреналина, кортизола, и серотонина, а также иммунологического статуса.

Функциональную активность маточно-плацентарного комплекса оценивали по содержанию в крови специфических белков «зоны беременности» (ТБГ, ХГЧ) и *фертильных факторов* (АМГФ, ПАМГ-1) с последующим расчетом КАФФ, исходя из следующей формулы:

$$КАФФ = \frac{АМГФ\% + ТБГ\%}{ПАМГ - 1\% + КОР\%}$$

где АМГФ – концентрация α_2 -микроглобулина фертильности в %; ТБГ – концентрация трофобластического β_1 -гликопротеида в %; ПАМГ-1 – концентрация плацентарного α_1 -микроглобулина в % и КОР – концентрация кортизола в %. Концентрация используемых для расчета величин выражена в % от значения контрольных величин. В качестве контроля служили данные, полученные у 20 здоровых женщин детородного возраста (18–30 лет).

Концентрация адреналина в динамике беременности возрастала с $1,68 \pm 0,17$ нмоль/л (в *первом триместре* беременности) до $3,42 \pm 0,34$ нмоль/л (в *третьем триместре* беременности), концентрация норадреналина практически не изменялась. В тоже время концентрация серотонина (медиатора трофотропных реакций) снижалась с $1,17 \pm 0,10$ мкмоль/л (в *первом триместре* беременности) до $0,52 \pm 0,11$ мкмоль/л (в *третьем триместре* беременности). Увеличивалась и активность коры надпочечников. Концентрация кортизона возрастала с $268,0 \pm 27,9$ нмоль/л в *первом триместре* до $672,6 \pm 47,2$ нмоль/л в *третьем триместре*. Активность же щитовидной железы снижалась, концентрация тироксина и трийодтиронина снижалась с $192,2 \pm 2,81$ мкг/л и $2,1 \pm 0,13$ мкг/л соответственно в *первом триместре* до $150,0 \pm 2,31$ мкг/л и $1,5 \pm 0,06$ мкг/л в *третьем триместре* беременности.

Прослежено изменение содержания биологически активных веществ и гормонов (адреналина, норадреналина и серотонина с кортизоном и гормонами щитовидной железы) с метаболитами жирового и углеводного обмена (глюкозой, пирувиноградной и молочной кислотами) и в динамике беременности.

Определено, что концентрация биологически активных аминов в процессе беременности изменялась различно. Концентрация симпатических медиаторов (адреналина и норадреналина) к *третьему триместру* беременности возрастала, а концентрация серотонина снижалась, что указывало на доминирование к концу беременности КПА. Концентрация гормонов щитовидной железы снижалась, а гормонов коры надпочечника возрастала на 200–250%. Характерными были и изменения углеводного и жирового обменов. Концентрация общих липидов, холестерина, фосфолипидов и свободных жирных кислот с прогрессированием беременности возрастала. Концентрация общих липидов и свободных жирных кислот возрастала по сравнению с 21 днем менструального цикла на 10–15%, а холестерина и фосфолипидов на 30–35%, что указывает на их повышенное потребление развивающимся плодом. Одновременно снижалась концентрация глюкозы (с $4,3 \pm 0,01$ ммоль/л в первом триместре до $3,8 \pm 0,01$ ммоль/л в третьем триместре) вероятно за счет ее активного употребле-

ния. Индикатором активного потребления глюкозы является увеличение молочной (с $1,6 \pm 0,02$ ммоль/л в *первом триместре* до $2,1 \pm 0,01$ ммоль/л в *третьем триместре* беременности) и пирувиноградной (с $70,4 \pm 1,48$ ммоль/л в *первом триместре* до $95,0 \pm 2,21$ ммоль/л в *третьем триместре*) кислот в крови.

Следовательно, при нормально протекающей беременности возникает общий адаптационный синдром, проявляющийся увеличением функции коры надпочечников с одновременным угнетением активности щитовидной железы. Это отражается на активности углеводного и жирового обменов. Активность симпатoadреналовой системы постепенно возрастает с одновременной депрессией трофотропных механизмов (снижение концентрации серотонина), что и отражается на изменении углеводного и жирового обменов. Ткани организма начинают активно потреблять свободные жирные кислоты и глюкозу. Активное потребление глюкозы в *третьем триместре* сказывается на ее уменьшенной концентрации в крови с увеличением концентрации пирувата и лактата. Концентрация пирувата возрастает до $95,0 \pm 2,21$ мкмоль/л, а лактата до $2,1 \pm 0,01$ ммоль/л. Состояние обменных процессов коррелирует с антиоксидантным и противосвертывающим потенциалами, которые постепенно угнетаются к концу *третьего триместра* беременности. Прослежено состояние антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови в динамике нормально протекающей беременности.

Согласно полученным данным, в течение физиологически протекающей беременности происходит депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови.

В *первом триместре* отмечается активация антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови. При этом концентрация медиаторов противосвертывающей системы возростала – гепарина, антитромбинаIII на 15–20%. Постепенно с развитием беременности происходило снижение активности антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, достигая своих минимальных значений в конце *третьего триместра*. Эти процессы шли одновременно на фоне прогрессивного увеличения концентрации антиплазминов – α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина.

Пусковым моментом в депрессии антисвертывающего потенциала крови являлись изменения в обмене веществ, характеризующиеся повышением удельного веса перекисного окисления липидов. При не осложненном течении беременности происходило увеличение концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида на фоне снижения общей антиокислительной активности плазмы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и каталазы. Все эти обменные процессы, протекающие на фоне прогрессирующей беременности, оказывают воздействие и на иммунный статус.

Исследованные параметры иммунной системы зависят от времени гестации. В *первом триместре* беременности, когда доминируют СПА отмечается снижение концентрации лимфоцитов (по сравнению с 21 днем менструального цикла) в основном за счет $CD3^{+}$ -, $CD16^{+}$ -, $CD4^{+}$ -лимфоцитов на фоне незначительного увеличения $CD20^{+}$ - и $CD8^{+}$ -лимфоцитов. Наблюдалось торможение клеточного и активация гуморального иммунитета. Также отмечалось и снижение активности неспецифической иммунной резистентности.

В *третий триместр* беременности, когда начинают доминировать КПА, происходит увеличение концентрации лимфоцитов до верхних границ нормы за счет $CD3^{+}$ -, $CD20^{+}$ - и $CD16^{+}$ -лимфоцитов с одновременным снижением содержания Т-супрессоров ($CD8^{+}$ -лимфоцитов). Указанные количественные изменения иммуннокомпетентных клеток сопровождалось увеличением концентрации иммуноглобулинов. Резко активизировалась неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента.

Функциональную деятельность плаценты оценивали по синтезу маточно-плацентарным комплексом специфических белков зоны беременности (ХГЧ и ТБГ) и *фертильных факторов* (АМГФ и ПАМГ-1). Установлено, что во время не осложненного течения беременности динамика содержания специфических белков беременности имеет неоднозначный характер. Так, наивысшее значение концентрации ХГЧ были отмечены в *первом триместре* беременности, с постепенным снижением к концу *третьего триместра*. Напротив, содержание ТБГ в *первом три-*

местре было минимальным и возрастало более, чем в 10 раз в *третьем триместре* беременности.

Динамичное наблюдение за содержанием фертильных факторов, которые синтезируются в основном децидуальной составляющей плаценты, показали, что уровень ПАМГ-1 в течении беременности меняется незначительно, резко повышаясь в момент родов. А концентрация АМГФ была высокой в *первом триместре* с последующим ее снижением (с $391,7 \pm 32,7$ мкг/л до $60,7 \pm 4,92$ мкг/л).

Следовательно, в *первом триместре* беременности, как и на 21 день репродуктивного цикла, наблюдается доминирование СПА, которое по данным показателя КАФФ продолжается и во *втором* и *третьем* триместрах, исчезая в момент родов. На это указывают и психофизиологические сдвиги с соответствующими изменениями в концентрации биологически активных аминов и гормонов, которые отражают состояние центральной нервной системы, в том числе и гипоталамуса (Морозов В.Н., Хадарцев А.А., 1998; Лазарева Ю.В., 1999; Гусак Ю.К. и соавт., 2000; Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000; Морозов В.Н., Хадарцев А.А. и соавт., 2001). Уменьшение соотношения адреналин/серотонин в *первом триместре* свидетельствует о преобладании в функциональной активности гипоталамуса холинергических механизмов. Включаются СПА, которые поддерживаются в течение всего гестационного периода. Их реализация приводит к активации антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с иммуносупрессией, которые сдерживают активирующиеся КПА. Тормозится клеточный и гуморальный иммунитет, снижается и неспецифическая иммунная резистентность (Лазарева Ю.В., 1999; Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 1999, 2000; Лазарева Ю.В. и соавт., 2000; Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000). Это проявляется снижением концентрации гидроперекисей липидов, малонового диальдегида с повышением концентрации медиаторов противосвертывающей системы крови. Одновременно снижалась и концентрация лимфоцитов $CD3^+$, $CD20^+$ и $CD16^+$ со снижением их субпопуляции $CD4^+$ и повышением лимфоцитов $CD8^+$. Указанное выше коррелировало с психофизиологическим статусом беременной. Данная программа способствует механизму сопереживания генетически чужеродного материала плода в организме матери. Она является залогом нормального раз-

вития ребенка. Гомеостатические механизмы антиоксидантного, противосвертывающего, иммунологического и психофизиологического статуса зависят от функциональной активности маточно-плацентарного комплекса, в частности, от уровня синтезируемых специфических белков зоны беременности и фертильных факторов. Именно в этот гестационный срок беременности суммарное количество плацентарных белков и фертильных факторов самое высокое. Другие авторы также указывают на высокое содержание данных белков в *первом триместре*. Плацентарные белки и *фертильные факторы* по данным наших экспериментов (Лазарева Ю.В., 1999; Хадарцев А.А., 1999; Лазарева Ю.В. и соавт., 2000; Лазарева Ю.В., Морозов В.Н., 2000; Морозов В.Н., Хадарцев А.А. и соавт., 2001) активируют через гипоталамические структуры гипоталамуса СПА. Поэтому во время гестации, начиная с момента зачатия и до завершения родов, в организме матери возникают интегративные процессы, которые необходимы для поддержания функционального единства организма матери и плода, что позволяет, как утверждал С. Sherrington (1906), выполнять в каждый момент одно главное действие. И этим действием является сохранение плода, которое осуществляется доминированием СПА, индикатором которых является коэффициент КАФФ, который в процессе гестации увеличивается с $2,13 \pm 0,06$ в первом триместре до $3,12 \pm 0,10$ во втором триместре и до $3,50 \pm 0,11$ в третьем триместре. При родах резко снижается активность СПА и начинают доминировать КПА, направленные на удаления плода, при этом КАФФ снижается до $0,52 \pm 0,01$. От баланса СПА и КПА программ зависит течение нормальной беременности. Смещение этого баланса в одну из сторон приводит к развитию патологии. В первом случае беременность перенашивается, а во втором – наступает преждевременное удаление плода.

В *третьем триместре* беременности начинают доминировать КПА. Они проявляются депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, повышением концентрации лимфоцитов $CD3^+$, $CD20^+$, $CD16^+$ и $CD4^+$ с одновременным снижением $CD8^+$ -лимфоцитов увеличением концентрации иммуноглобулинов G, A и неспецифической иммунной резистентности. Данная программа запускается изменением соотно-

шения плацентарных белков и фертильных факторов. Концентрация АМГФ, ХГЧ, ТБГ и др. резко снижается, но возрастает концентрация ПАМГ-1, запуская родовый механизм ПАМГ-1, что через гипоталамические структуры усиливает КПА. Активация данных программ в конце *третьего триместра* беременности направлено на изгнание плода, то есть на развязывание родовый деятельности.

Следовательно, функциональная активность маточно-плацентарного комплекса, от которого зависит динамическое взаимодействие плацентарных белков и *фертильных факторов*, которые одновременно включают СПА и КПА, но доминируют они в разные сроки беременности. Плацентарные белки беременности и *фертильные факторы* являются необходимым звеном в механизмах формирования «нормы беременности». Запуская адаптивные программы синтоксического или кататоксического типа по принципу обратной связи, тем самым создаются оптимальные условия для нормального развития плода и сохранение здоровья матери.

ГЛАВА III

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

1. Определение преэклампсии

ПЭ – специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й нед. беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче). Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 60% (Назаренко Е.И., 2000; Мусаев З.М., 2002).

Общеизвестно, что ПЭ является ведущей патологией гестационного периода и сопровождается высокой материнской заболеваемостью и смертностью, а в послеродовом периоде женщины с этой патологией составляют основную группу риска по развитию ближайших и отдаленных осложнений.

В последние 10–15 лет ПЭ рассматривается с позиции синдрома системной воспалительной реакции (Пономарева Н.А., 2008; Морозов В.Н., 2012). Ключевыми звеньями в патогенезе заболевания являются генерализованный вазоспазм, повышение сосудистой проницаемости, что обуславливает ишемические и гипоксические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции. Немалая роль в развитии ПЭ также отводится дисбалансу в системе гемостаза (Лебедев В.П., Малыгин А.В., 2000; Пестрикова Т.Ю., 2002).

Несмотря на то, что клинические рекомендации Минздравсоцразвития РФ (2006) основаны на исторически сложившейся классификации (нефропатия легкой, средней и тяжелой степени; преэклампсия; эклампсия), разночтения в учете этого осложнения беременности по учреждениям все равно имеют место. Такова ситуация не только при диагностике этого осложнения, но и при определении степени тяжести ПЭ.

Наиболее удобны для клинической практики шкалы Виттлингера и Goecke в модификации Г.М. Савельевой и соавт. (2000). Однако и они несовершенны, поскольку не учитывают

лабораторные показатели, характеризующие состояние фетоплацентарной системы и гемостаза, функции печени, почек и головного мозга. Кроме того, до сих пор не изучены сравнительная информативность и достоверность различных применяемых шкал оценки ПЭ. Эти сведения приведены в доказательство того, что клинико-лабораторные и инструментальные данные о состоянии беременной могут не совпадать с истинной тяжестью патологических изменений в системе «мать-плацента-плод», иногда случае на фоне клинически легкого и среднетяжелого ПЭ внезапно развиваются такие тяжелые осложнения, как эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, полиорганная недостаточность. Таким образом, недооценка степени тяжести ПЭ приводит к несвоевременной диагностике, неадекватности лечения.

Поиск пускового механизма идет столь же давно, сколько изучают сам ПЭ, но ни одна из многочисленных теорий (более 30), объясняющих природу этого симптомокомплекса, так и не стала общепризнанной.

У здоровых женщин при физиологическом течении беременности в результате первой и второй волны инвазии клеток цитотрофобласта в стенки спиральных артерий децидуальных сегментов (в 100%) и в артерии миометриальных сегментов матки (90%) ликвидируется мышечная оболочка артерий и артериол, эндотелий большей частью замещается фибриноидом, просвет сосудов спиральных артерий увеличивается, скорость кровотока и объем притока крови к плаценте возрастают. Сосуды превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии, которые обеспечивают постоянный и достаточный приток артериальной крови в межворсинчатое пространство плаценты к середине беременности, когда начинается особенно быстрый рост плода (Сидорова И.С., 2008). Недостаточность внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта в 16–18 нед. гестации и отчасти в 6–8 нед. создает предпосылки для развития *плацентарной недостаточности*, обуславливает снижение кровоснабжения плаценты и плода в результате повышения или снижения давления в системе общей гемодинамики. При этом повышается проницае-

мость мембран плацентарного барьера для антигенов плода, которые несут в себе чужеродные антигены.

Патогенез ПЭ берет истоки в патологической инвазии трофобласта. Не происходит трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия, вследствие чего системный сосудистый спазм нарушает центральную и регионарную гемодинамику.

Дать четкое определение ПЭ пытались многие ученые и каждое определение по-своему верно. ПЭ – это гипоксия органов и тканей, гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, сопровождающаяся поражением эндотелия сосудов и выделением ряда медиаторов, нарушающих сосудистый тонус и микроциркуляцию (Титов В.Н., 2006).

Изменение реологических и коагуляционных свойств крови приводит к снижению (иногда критическому) перфузии жизненно важных органов и плаценты. Именно поэтому так важно доклиническое прогнозирование ПЭ, только в этом случае возможна профилактика ранней фетоплацентарной недостаточности и иных гестационных осложнений.

ПЭ характеризуется триадой типичных клинических симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками (ОПГ – синдром), а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких. По сути, при тяжелых формах ПЭ развивается полиорганная недостаточность и эндотоксикация, что позволило долгое время это осложнение именовать «поздним токсикозом беременных» (Абрамченко В.В., 2004).

Патогенетическую основу ПЭ составляют генерализованный сосудистый спазм, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, снижение перфузии жизненно важных органов и развитие в них дистрофических изменений на клеточном уровне (стадия дистрофических, иногда необратимых изменений), что может привести к летальному исходу матери и/или плода. До настоящего времени единая терминология этого осложнения отсутствует (Хромушин В.А., 2007).

В течение многих лет в нашей стране был принят термин «поздний токсикоз беременных», подчеркивающий клинические симптомы во второй половине гестации (Хадарцева К.А., 2009). За рубежом был распространен термин «токсемия беременных» (Чернуха Е.А., 2005). Используются термины «ОПГ–синдром» (отеки, протеинурия, гипертензия), а также «гипертензия, индуцированная беременностью», «гипертензия беременных», подчеркивающие ведущий признак осложнения – повышение артериального давления.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (Класс: беременность, роды и послеродовой период; Блок: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде) представлена следующая классификация: преэклампсия О 14, ПЭ умеренно выраженная О 14.0, ПЭ тяжелая О 14.1, ПЭ на фоне хронической АГ О 11, эклампсия О 15, эклампсия во время беременности О 15.0, эклампсия в родах О 15.1, эклампсия в послеродовом периоде О 15.2.

ПЭ – не заболевание, а осложнение, возникающее у беременных женщин после 20-недельного срока гестации, в родах и в первые 2–3 сут. послеродового периода. После родоразрешения симптомы ПЭ быстро идут на убыль и исчезают. Это иммунокомплексная патология, проявляющаяся нарушением проницаемости плаценты (плацентарная недостаточность различного генеза), проникновением нейроспецифических антигенов белков плода в кровотоки матери, образованием *иммунных комплексов* (ИК), в структуру которых входит активированный комплемент, нарушением их выведения и разрушением ИК в печени, накоплением, циркуляцией и фиксацией ИК на стенках эндотелия сосудов, мембранах форменных элементов крови, в органах с развитой системой микроциркуляции (плацента, печень, легкие, головной мозг), формированием острого эндотелиоза, ДВС-синдрома, полиорганной и полисистемной недостаточности.

Механизм развития ПЭ обусловлен иммунологическим повреждением эндотелия сосудистых стенок и форменных элементов крови ИК, которые образуются при проникновении антигенов плода в кровотоки матери. По законам иммунологии в

ответ на появление чужеродных антигенов секретируются иммунные антитела и активизируется система комплемента. Однако это не просто антигены плода. Для каждой стадии развития плода существуют свои, так называемые стадийноспецифические антигены (Астраух Н.В., 2001; Гудков Г.В., 2001; Кустаров В.Н., 2002; Охалкин М.Б., 2006). Для развития плода Homo Sapiens с 20 нед. гестации характерно наиболее интенсивное развитие мозга, образование структурных компонентов, составляющих ЦНС. Такой стадии развития мозга нет ни у одного вида животных.

Мозг плода в 20–28 нед. гестации проходит стадию бурного развития и морфологического обособления высших структур. Недифференцированный нейробласт превращается в нервную ткань, усложняется структурная организация мозга. Процессы интенсивного роста плода и развития его центральной нервной системы сопровождаются синтезом специфических белков, гликопротеидов, гликолипидов. Формируются цитоархитектонические поля коры большого мозга, извилины, борозды, укрепляются межнейронные связи, синтетические контакты между нейронами, образуются аксоны для передачи нервных импульсов от ЦНС к периферическим органам. Усложняется строение сосудистой системы (трехмерное строение, появляются коллатерали), что позволяет плоду сохранить стабильность мозгового кровоснабжения даже при механических перегрузках в процессе раскрытия маточного зева и продвижения плода по родовым путям (Радзинский В.Е., 2004).

Органо- и стадийноспецифические антигены реагируют с молекулами клеточной активации, вызывают разнообразные одно-временные перекрестные синдромы; обуславливают синтез органоспецифических и органонеспецифических антител, взаимодействуют с системой комплемента (Стародубов В.И., 2002).

Антигены плода могут проникать через микроканалы маточно-плацентарного барьера во все сроки беременности. Но наиболее опасно это проникновение во второй половине беременности. Антигены матери, постоянно проникая к плоду для стимуляции роста его органов и систем, не повреждают плод (за исключением несовместимости по резус-фактору или группе

крови). Антигены плода в крови матери тотчас же вызывают образование антител и ИК, направленных на их выведение.

Условиями проникновения антигенов плода в кровоток матери являются: фетоплацентарная недостаточность различного генеза, повышение проницаемости плацентарного барьера, увеличение размеров микроканалов в стенках сосудов плаценты (наличие у беременной сосудистых и аутоиммунных заболеваний), нарушение функционального состояния иммунной системы, специфичной для беременности, которая имеет прямое корреляционное взаимодействие с системой гемостаза (гиперкоагуляция), увеличение срока беременности. Физиологическое повышение проницаемости плаценты имеет место с 22–24 нед. беременности, особенно за 4–6 нед. до срока родов.

Если ПЭ развивается только после 22–24 нед. гестации, когда происходит становление новой коры (неокортекса), высших корковых структур ЦНС плода, если он присущ только человеку (с его высокоразвитой ЦНС), если ПЭ не возникает при наличии анэнцефалии у плода, ПЭ нельзя вызвать в эксперименте у животных, следовательно можно связать его возникновение с иммунокомплексным повреждением сосудов при проникновении нейроспецифических белков мозга плода в материнский кровоток через поврежденный плацентарный барьер (Титов В.Н., 2006).

Нейроспецифические белки мозга плода, проникнув в кровоток матери через микроканалы плацентарного барьера, вызывают образование антител и формирование ИК. Иммунологическая реакция образования ИК относится к защитным и направлена на выведение из организма чужеродных плодовых антигенов. Элиминация ИК происходит в следующем порядке: ИК прикрепляется к мембране эритроцитов, которые содержат Fc- и C-рецепторы, попадают с кровотоком в печень, где разрушаются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетки Купфера), расположенными на гепатоцитах. В клетках печени происходит перегруппировка составных частей ИК, они либо укрупняются, что облегчает их поглощение макрофагами, либо разрушаются. Эритроциты, освобожденные от ИК, возвращаются в систему циркуляции, а разрушенные ИК поглощаются фагоцитами. В

процессе выведения ИК участвуют ионы Mg^{2+} , Ca^{2+} , кислород и глюкоза (основной источник энергии в организме). Образование и выведение ИК осуществляется системой гуморальной защиты, которая во время беременности не подвергается супрессии, как клеточный иммунитет, поэтому ПЭ не развивается. Захват, разрушение и фагоцитоз ИК, т. е. процесс освобождения организма матери от чужеродных антигенов плода, зависит от структуры ИК, в структуру которых входят антигены плода, антитела матери и активизированный комплемент (сложный комплекс сывороточных белков C1–C9). Система комплемента тесно связана с системой свертывания крови и системой кининов. Через компонент комплемента C3 происходит активация фактора XII и комплемента, кинины и факторы свертывания могут не только выполнять защитные функции, но и провоцировать патологические состояния, связанные с нарушением взаимодействия основных систем регуляции гемостаза.

ИК образуются в организме каждый раз, когда попадают чужеродные вещества. Для их нейтрализации и выведения синтезируются антитела и активируется система фагоцитоза. При беременности в качестве антигена могут выступать различные генетически чужеродные вещества плода (белковые молекулы, отдельные клетки, тканевые компоненты и соединения). Однако ПЭ вызывают только те антигены плода, наличие которых совпадает с интенсивным развитием его центральной нервной системы (период гестации 22–24 нед. и позже). Это нейроспецифические белки, которые продуцируются при развитии новой коры плода.

В зависимости от свойств ИК, которые имеют различную величину, различное соотношение антигенов плода и антител матери, заряд (положительный или отрицательный), активизированный или неактивизированный комплемент и набор его компонентов, иммунный ответ может быть различным. Клиника ПЭ может быть разнообразной: гипертензия или отеки, функциональная недостаточность почек и т. д. В связи с различным составом иммуноглобулинов и фракций комплемента различным может быть процесс разрушения и элиминации комплекса.

К «агрессивным» относятся ИК с преобладанием в структуре антигенов плода. Такие комплексы долго циркулируют в кро-

ви, элиминируются с трудом и накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней (эндотелий, почки, печень, легкие, мозг). Процесс разрушения и выведения ИК нарушается при наличии у беременной таких хронических заболеваний, как гипертоническая болезнь, гломерулонефрит, инфекции (вторичный иммунодефицит), при аутоиммунной патологии.

ПЭ начинается с образования ИК и повреждения клеток эндотелия и субэндотелиального слоя сосудов (артериол, капилляров, артерий) плаценты, почек, печени, легких, мозга, где имеются фильтрационные мембраны, замедленный или, напротив, интенсивный кровоток с турбулентными завихрениями. Иммуные комплексы фиксируются на клетках и тканях, содержащих Fc- и C-рецепторы (сосуды и клетки крови), а также в органах с интенсивной системой микроциркуляции. ПЭ сопровождается воспалительной реакцией сосудистой стенки (острый эндотелиоз) или отдельных участков сосудистой стенки и каскадной активацией лизосомальных ферментов, протеаз, медиаторов, прокоагулянтных белков, калликреинкининовой системы, а также внутрисосудистой коагуляцией. Непрерывное поступление плодовых антигенов через участки поврежденной плаценты, накопление в крови матери *циркулирующих иммунных комплексов* (ЦИК) приводит к неуклонному (постепенному или быстрому) прогрессированию ПЭ.

Ни одно иммунокомплексное или аутоиммунное заболевание человека не сопровождается таким приступом, который характерен для *эклампсии* (потеря сознания, тонические и клонические судороги, полиорганная недостаточность).

ПЭ переходит в *эклампсию*, характеризующуюся цитотоксическим отеком мозга и стремительным нарушением ионного гомеостаза в результате: критического снижения мозгового кровотока, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, утраты феномена ауторегуляции, энергетического истощения, метаболических нарушений, гипоксии, ацидоза, стремительного нарушения ионного гомеостаза. Особенности *эклампсии*: молниеносность, возможность развития судорожного синдрома не только при очень высокой гипертензии, но и при умеренном повыше-

нии артериального давления (отсутствие саморегуляции мозгового кровотока) (Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., 2001).

2. Предикторы развития преэклампсии

Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов указывает на недостаточное использование возможностей современной медицины, тогда как с помощью гемодинамических маркеров тяжести ПЭ и различных лабораторно-диагностических методов исследования была бы возможна своевременная диагностика форм с невыраженной клинической картиной, выявление легких форм, и, следовательно, профилактика тяжелых форм ПЭ (Стародубов В.И. и соавт., 2008). Риск развития ПЭ имеет место практически у каждой беременной. Однако, он наиболее вероятен при следующих заболеваниях и состояниях (Лебедев В.П., Малыгин А.В., 2000):

1. Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и гипотония).
2. Заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта.
3. Эндокринопатии: ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы.
4. Многоплодная беременность.
5. Беременность у юных до 18 лет и первородящих позднего возраста старше 35 лет.
6. Наследственная отягощенность (ПЭ у матери).
7. Аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка).
8. Хронические инфекции.
9. Социальное неблагополучие (бедность, не зарегистрированный брак, плохие условия существования).

Согласно данным некоторых авторов, ПЭ чаще развивается при АГ, ожирении и реже – при патологии почек. По мнению Г.М. Савельевой, ПЭ возникает с одинаковой частотой (85%) при ожирении, АГ и эндокринопатиях, реже (77%) – при почечной патологии и всегда (100%) – при наличии у беременных сочетания нескольких экстрагенитальных заболеваний.

Пиелонефрит является наиболее частым заболеванием среди соматической патологии, выявляется в 6–20% всех вскрытий, довольно часто как случайная находка. ПЭ у беременных с хроническим пиелонефритом – нередкое явление, у 40–80% беременных развивается чаще и имеет более тяжелую форму течения у не получавших своевременного и адекватного лечения.

Очень различны мнения по поводу возникновения ПЭ у беременных с АГ и заболевания почек: S. Flachowsky (Айламазян, Э.К., 2000) полагает, что ПЭ встречается редко, в то же время M. Panella et al. (Hahn J.S., 2004) – что ПЭ развивается только у женщин с явной или скрытой артериальной гипертензией, от степени тяжести которой прямо зависят нарушение центральной и периферической гемодинамики, функциональное состояние почек, уровень гормонов, баланс электролитов, материнская и перинатальная заболеваемость и смертность. В мировой акушерской практике, как отмечает В.М. Sibai (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2009), достаточно давно известны случаи развития эклампсии при относительно невысоком *артериальном давлении* (АД). Примерно у 20% женщин с эклампсией уровень АД составляет 140–160/90 мм рт. ст., у беременных с исходной гипотонией повышение АД также может быть умеренным.

Гестационный диабет развивается у тучных женщин при наличии сахарного диабета у родственников и при отягощенном акушерском анамнезе. Беременность неблагоприятно влияет на течение сахарного диабета. Прогрессируют сосудистые заболевания, в частности, диабетическая ретинопатия диагностируется у 35% женщин, диабетическая нефропатия способствует присоединению ПЭ, возникновению повторных обострений пиелонефрита. У таких пациенток ПЭ развивается в 30–70% случаев и проявляется преимущественно артериальной гипертензией и отеками, но нередки и тяжелые формы, вплоть до *эклампсии*. Большинство исследователей доказано, что степень тяжести ПЭ не имеет прямой зависимости и от отечного синдрома: известны безотечные формы преэклампсии, которые являются наиболее опасными и неблагоприятными в прогностическом плане, сопровождаются высокой перинатальной смертностью.

При сочетании ПЭ и диабетической нефропатии опасность для жизни матери резко возрастает, так как может развиваться уремия вследствие значительного ухудшения функции почек. Частота мертворождаемости при ПЭ составляет 18–46%.

Проблема ПЭ на фоне анемии также сохраняет свою актуальность, поскольку остается одной из основных причин материнской и перинатальной смертности. У 40% беременных с анемией диагностируют ПЭ. Многие авторы полагают, что она возникает вследствие нарушения адаптации организма пациентки к беременности, а анемия беременных – в связи с дефицитом железа. Согласно современным представлениям, такой механизм может быть связан с изменениями в системе *перекисного окисления липидов – антиоксидантной системе* (ПОЛ-АОС). Так, при беременности, осложненной ПЭ, обнаружено существенное усиление ПОЛ на фоне сдвигов в различных звеньях АОС по сравнению со здоровыми беременными.

В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество работ, посвященных этиологии и патогенезу ПЭ. Выявлена значимость неврологических, гормональных, генетических, иммунологических и плацентарных факторов в генезе заболевания. С точки зрения практической ценности и с позиций доказательной медицины наибольший клинический интерес представляет беспрецедентное по дизайну и масштабу исследование, завершенное в Норвегии (58–71° с.ш.) (Хадарцева К.А., 2009). Это эпидемиологическое национальное проспективное когортное исследование, продолжавшееся 10 лет (1999–2008 гг.), в которое были включены 23 423 беременные. В большинстве случаев (80%, n=18 695) они получали с ранних сроков гестации (с пищей и/или в составе *витаминно-минеральных комплексов* – ВМК) витамин D в суточной дозе 200–800 МЕ. Остальные получали ВМК без витамина D (8%, n=1798) или не получали ВМК вовсе (12%, n=2930). В норвежском проекте превентивная защита витамином D в отношении ПЭ четко доказана. Установлен дозозависимый характер данного эффекта: максимальное снижение ОР (на 29%) выявлено при потреблении не менее 600 МЕ (или 15 мкг) витамина в сутки, тогда как в минимальных дозах эффективность была менее выраженной. В связи

с этим для России, которая и территориально, и по географической широте, и по низкой среднегодовой инсоляции чрезвычайно близка по условиям проживания населения, в том числе, и беременных, к Норвегии, возникает исключительный акушерский интерес к оценке обеспеченности женщин витамином D во время гестации. Общепризнанным прямым лабораторным маркером D-статуса является уровень его транспортной фракции после первичного гидроксирования в печени – концентрация в сыворотке крови 25(OH)D. Более того, с недавнего времени Американская ассоциация педиатров (2008 г.) и Эндокринное общество США (2011 г.), заявляя об исключительной роли витамина D для нормального развития плода и гестационного процесса, рекомендовали определение уровня этого маркера всем беременным (Хапкина А.В., 2002).

К генетическим факторам, с которыми может ассоциироваться ПЭ, относят гены *метилентетрагидрофолат-редуктазы* (MTHFR) его вариант MTHFR C677T, *ангиотензиноген* (AGT), AGT-M235T (генотип М – метионин 235 и Т – треонин 235), *ангиотензин-превращающего фермента* (ACE), ACE I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), ген протромбина, NO-синтазы, мутация V фактора Лейдена, дефицит протеина C, S и др. В настоящее время нет данных по выявлению генетических факторов риска развития ПЭ у первородящих женщин, полиморфизм гена MTHFR наиболее изучен.

Повышение риска развития нефропатии у беременных с сосудистыми заболеваниями хорошо согласуется с данными о влиянии высоких концентраций гомоцистеина в крови и риском развития нефропатии у беременных, концентрация гомоцистеина в крови коррелирует с концентрацией фибронектина в клетках, что указывает на важную роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции при беременности. Высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты необходимы для превращения избытка гомоцистеина в метионин. В фолатном цикле задействованы разные ферменты. Основной из них, обеспечивающей превращение фолиевой кислоты на этапах цикла, является MTHFR, снижение активности которой – одна из причин накопления гомоцистеина в организме, повреждающего эн-

дотелей сосудов и стимулирующего тромбообразование. Это приводит к нарушению плацентации, расстройству фетоплацентарного кровообращения, плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития и хронической гипоксии плода. Одним из важных факторов, способствующих увеличению уровня гомоцистеина в крови, может быть наследственная предрасположенность. Согласно данным А.Д. Макацария, мутация MTHFR и сопровождающая ее *гипергомоцистеинемия* (ГГЦ) были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. Гипергомоцистеинемия также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде ПЭ.

Оксид азота (NO) является основным эндотелиальным фактором релаксации, участвующим в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе. Функция NO состоит в снижении активности сократительного аппарата гладкомышечных элементов сосудов, торможении адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, регуляции пристеночного гемостаза. В синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления участвует конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа (NOS3, синоним eNOS). Эндотелиальный гипотензивный фактор – NO является продуктом эндотелиальной NO-синтазы, которая кодируется геном NOS3 (eNOS). Аллельные варианты этого гена приводят к снижению уровня экспрессии NO-синтазы и, как следствие, снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды.

Полиморфизм генов NO-синтазы связан с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (ПЭ, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода). Очевидно, что ПЭ имеет целый ряд генов предрасположенности. Большое значение в развитии ПЭ могут иметь генотипы *ангиотензиногена* (AGT): метионина M235 и треонина T235. Гомозиготы с кодом T235 при ПЭ встречаются значительно чаще. Мутация существенно меняет взаимодействие ангиотензиногена с ренином и *ангиотензинпревращающим ферментом* (ACE), что может вызвать развитие ПЭ у беременных – носителей мутации.

Выявление генов – кандидатов, предрасполагающих к развитию ПЭ, может помочь в определении группы риска и проведении эффективной профилактики этой тяжелой патологии, особенно у первородящих женщин, где вероятна связь с генетическими факторами и возникновение ПЭ не предсказуемо.

До настоящего времени причины развития ПЭ остаются неизвестны. Концепция ее возникновения была сформулирована более века назад, однако многие ее положения противоречат друг другу. По одним данным ПЭ – это острое повреждение эндотелия мелких артериальных сосудов (артериолы, прекапилляры), а также мембран форменных элементов крови (эритроциты, тромбоциты и др.), в результате чего нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови. Другие исследования доказывают что, ведущая, инициирующая и поддерживающая роль в развитии ПЭ принадлежит плоду и плаценте, удаление которых (родоразрешение) приводит к быстрому прекращению ПЭ. Вне беременности ПЭ не возникает, и не считается заболеванием. ПЭ – это иммунокомпетентное осложнение у отдельных беременных женщин, которому предшествует плацентарная недостаточность (Хадарцев А.А. и соавт., 2012). Сосудистые нарушения первоначально возникают в плаценте, а далее происходит генерализация сосудистых повреждений в почках, печени, легких, головном мозге. Наиболее быстро и наиболее тяжело повреждаются почки. Поэтому ПЭ издавна именовалась «нефропатией».

Патоморфологи считают достоверным признаком перенесенной ПЭ наличие признаков задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта в 16–18 нед. гестации, в результате чего миометральные сегменты спиральных артерий сохраняют мышечную и эластическую оболочки и реагируют на вазопрессорные факторы. Повышение АД в общей системе гемодинамики сопровождается сужением и спазмом спиральных артерий субплацентарного ложа. Эти данные впервые были опубликованы J. Brosens и соавт. в 1972 г. и с этого времени многократно подтверждены зарубежными и отечественными авторами (Чуксеева Ю.В., 2002).

При развитии *эклампсии* имеет место снижение темпов гестационных преобразований в сосудах децидуальных сегментов, т. е. недостаточность сосудистой инвазии синцитиотрофобласта, возникающая в самом начале беременности при первой волне инвазии цитотрофобласта, которая происходит в 6–8 нед. гестации. Морфологические особенности спиральных сосудов матки по мере прогрессирования беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока в плаценте и гипоксии. Недостаточность внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта в 16–18 нед. гестации и отчасти в 6–8 нед. создает предпосылки для развития плацентарной недостаточности, обуславливает снижение кровоснабжения плаценты и плода в результате повышения или снижения давления в системе общей гемодинамики. При этом повышается проницаемость мембран плацентарного барьера для антигенов плода, которые несут в себе чужеродные антигены.

Выявлено, что у многих беременных ПЭ не возникает, несмотря на наличие предрасполагающих и провоцирующих факторов.

Большинство авторов считают, что не существует единого механизма развития ПЭ, есть сочетание нескольких этиологических факторов: нейрогенных, гормональных, иммунологических, генетических, плацентарных.

ПЭ не останавливается в своем развитии. Современными методами (антиагреганты, антикоагулянты, *свежезамороженная плазма* – СЗП, сосудорасширяющие препараты и др.) можно только предупредить ее переход в тяжелую или очень тяжелую форму, но не вылечить, хотя профилактическое применение ряда медикаментозных препаратов дает хорошие результаты.

Наиболее достоверным признаком в оценке степени тяжести ПЭ являются длительность течения (свыше 4–6 нед.) и выраженность одного или нескольких основных клинических симптомов.

ПЭ развивается у беременных с экстрагенитальными и нейроэндокринными заболеваниями рано, протекает длительно и тяжело, а у здоровых – возникает чаще всего в конце беремен-

ности (34–36 нед.), протекает не длительно и имеет более легкое течение.

Таким образом, если ПЭ может возникать у больных и у здоровых женщин, у первородящих и повторнородящих, молодых, среднего и позднего репродуктивного возраста, но только во второй половине беременности, то логично считать, что причиной являются какие-то белки плода, несущие генетически чужеродный материал. Антигены плода в небольшом количестве могут проникать в первой половине беременности, однако симптомы появляются только после 22–24 нед. гестации, значит – это иммунокомплексный процесс повреждения сосудистой системы плаценты и материнского организма.

Только выявление предикторов и своевременная профилактика позднего ПЭ позволяет в большинстве случаев обойтись без медикаментозного лечения.

3. Механизмы адаптации при преэклампсии

С позиций функциональных систем (Анохин П.К., 1980; Судаков К.В., 1998) гестоз представляет собой дизадаптивный механизм, связанный с дефицитом в организме матери *синтоксиров* (гликоделинов), и неспособностью в результате этого процесса организмом матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Включение КПА вызывает появление таких симптомов гестоза, как отеки, гипертонию и протеинурию. В системе «плод – плацента – мать», возникают адаптивные программы синтоксического и кататоксического типов, направленные на создание относительного постоянства внутренней среды и физиологических функций матери в процессе вынашивания плода. Особо важную роль в формировании адаптивных реакций играют психонейроиммунологические компоненты, особенно их эмоциональная составляющая, которая через адренореактивные структуры мозга запускают КПА (Гусак Ю.К. и соавт., 1999, 2000;). В основе сложных психофизиологических изменений, обеспечивающих этот процесс, лежат известные нейрогуморальные реакции, являющиеся физиологической сущностью эмоционального стресса, и, прежде всего – это

возбуждение нейромедиаторных систем головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Лазарева Ю.В., 1999; Морозов В.Н., 1999).

Плацентарная недостаточность, как гиподисфункция плаценты, сопровождается снижением выделения специфических белков беременности, таких как АМГФ, ТБГ, ПАМГ-1 и др. (Гусак Ю.К. и соавт., 1999, 2000; Лазарева Ю.В., 2000), что приводит к недостаточной активации СПА, с увеличением реактивности адренореактивных структур мозга. Конечным результатом последнего является включение программ на удаление плода за счет доминирования КПА, которые при длительном течении одновременно повреждают организм матери, клиническим проявлением чего являются симптомы развития позднего гестоза. Поводом для исследования послужила малоизученность психо-нейроиммунологических механизмов в процессе беременности у женщин с поздним гестозом, и, соответственно, механизмов, приводящих к развитию данного патологического состояния.

Из 160 наблюдавшихся женщин было обследовано 60 беременных с *поздним гестозом* и 20 женщин с нормально протекающей беременностью в *третьем триместре* беременности. Все женщины детородного возраста (18–30 лет). В качестве основного контроля взяты нормальные женщины с нормальным менструальным циклом на 21 день (40 человек), и с измененным менструальным циклом на 21 день (40 человек). О *позднем гестозе* судили по данным инструментального обследования (УЗИ, КТГ и др.), концентрации специфических белков беременности (АМГФ, ТБГ, ХГЧ и ПАМГ-1), а также по состоянию антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови. У всех женщин проводилось комплексное обследование состояния психофизиологического статуса, изменений антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови с определением концентрации адреналина, норадреналина и серотонина, а также иммунологического статуса. Функциональная активность *маточно-плацентарного комплекса* (МПК) оценивали по содержанию в крови специфических белков зоны беременности (ТБГ и ХГЧ) и фертильных факторов (АМГФ и ПАМГ-1).

У женщин с *поздним гестозом* в *третьем триместре* беременности обнаружены изменения, свидетельствующие о на-

личии множества глубинных неосознаваемых комплексов. Это склонность к накоплению негативных аффектов, негативное базовое настроение, маскулинность, нарушение полоролевой идентификации, негативная оценка своей личности.

У женщин, контрольной группы (женщины с нормально протекающей беременностью *первого триместра*), отсутствуют актуально-насуточные конфликты. У них достаточно ровное базовое неосознаваемое настроение, отсутствует склонность к накоплению негативных аффектов, позитивная оценка собственной личности, полноценное раскрытие потенциального генетического материала, отсутствие нарушения полоролевой идентификации, а также выраженная феминность (метод эриксоновского гипноза). Данные тестирования по шкале Спилбергера и Тейлора позволили сделать вывод о высокой личностной и реактивной тревожности, данные о которых представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты обследования психофизиологического статуса женщин с поздним гестозом третьего триместра беременности

Показатели	Опыт	Контроль 3 триместр	Контроль Норма 21 день	Контроль патология 21 день
Личностная тревожность по Спилбергеру, баллы	48±1,45*	40,0± 2,32*	28,0±3,16	41,0± 2,23*
Реактивная тревожность по Спилбергеру, баллы	49±1,43*	37,0±1,38*	20,0± 0,94	40,0± 1,48*
Личностная тревожность по Тейлору, баллы	45±0,32*	41,0±3,148	20,0± 1,28	40,0± 1,878
Наличие нарушений полоролевой идентификации по КПО	Да 100%	Нет	Нет	Да 60%
Наличие маскулинности по тесту эриксоновского гипноза	Да 100%	Нет	Нет	Да 80%
Склонность к подавлению и выпеснению негативных эмоций	Да	Нет	Нет	Да
Число наблюдений	60	20	40	40

Примечание: * – достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Исследование концентрации биологически активных аминов показало, что у женщин с *поздним гестозом в третьем триместре* беременности имеется рост концентрации катехоламинов со спадом концентрации серотонина, что является симптомом гипofункции СПА. Реципрочно растет активность адренореактивных структур мозга с доминированием КПА, клинически проявляющаяся симптоматикой повреждения организма матери. Изменялись уровни адреналина, норадреналина и серотонина у женщин с *поздним гестозом в третьем триместре* беременности (табл. 6).

Таблица 6

Содержание биологически активных аминов у женщин с поздним гестозом в третьем триместре беременности

Показатели	Опыт	Контроль 3 триместр	Контроль норма 21 день м.ц.	Контроль патология 21 м.ц.
Адреналин, нмоль/л	4,12±0,16*	2,55±0,31*	1,96± 0,21	3,10± 0,22*
Норадреналин, нмоль/л	85,7±4,63*	48,7±3,14*	40,7± 0,59	41,3± 4,17
Серотонин, мкмоль/л	0,21±0,01*	0,58±0,15*	0,98± 0,09	0,50± 0,03*
Число наблюдений	60	20	40	40

Примечание: * – достоверность различия с контролем $p < 0,05$

У женщин с *поздним гестозом*, выявленным инструментальными методами исследования, отмечается резкое увеличение концентрации гидроперекисей липидов в среднем на 250–300%, малонового диальдегида на 150–200%. Снижалась общая антиокислительная активность плазмы на 60–70%, каталазы на 50–65%. Это указывает на слабое включение синтоксических механизмов с резким доминированием КПА, в противоположность нормально протекающей беременности. На подобную закономерность указывают изменения в антисвертывающем потенциале крови. У больных с *поздним гестозом* отмечается потребление факторов противосвертывающей системы крови (концентрация гепарина и антитромбина III снижена на 60–80%), отмечается и потребление факторов свертывающей системы крови (концентрация фибриногена снижена на 50–60%) и развивается

фибринолиз, активность которого возрастала на 250–300%. Такой интегративный показатель, как время рекальцификации плазмы возрос с $91,0 \pm 1,26$ с до $220,0 \pm 14,4$ с. Данные об агрегатном состоянии крови и антиоксидантной системы – табл. 7.

Таблица 7

Показатели агрегатного состояния крови и перекисного окисления липидов у женщин с поздним гестозом в третьем триместре беременности

Показатели	Опыт	Контроль 3 триместр	Контроль норма 21 день	Контроль патология 21 день
Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	$3,3 \pm 0,07^*$	$1,8 \pm 0,02^*$	$1,2 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,02^*$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$8,7 \pm 0,24^*$	$5,5 \pm 0,21^*$	$4,1 \pm 0,02$	$4,3 \pm 0,05^*$
Общая антиокислительная активность, %	$12,6 \pm 0,12^*$	$21,0 \pm 1,24^*$	$34,8 \pm 0,21$	$27,6 \pm 1,12^*$
Активность каталазы, мкат/л	$5,0 \pm 0,51^*$	$8,0 \pm 0,26^*$	$10,6 \pm 0,22$	$9,4 \pm 0,40^*$
Время рекальцификации плазмы, с	$59,0 \pm 2,45^*$	$75,0 \pm 4,62^*$	$91,0 \pm 1,26$	$73,5 \pm 3,3^*$
Концентрация фибриногена, мкмоль/л	$6,9 \pm 0,31^*$	$13,7 \pm 0,23^*$	$11,0 \pm 0,09$	$10,6 \pm 0,2^*$
Растворимый фибрин, мкмоль/л	$0,68 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,16 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,01^*$
Продукты деградации фибрина, нмоль/л	$240,0 \pm 8,98$	$42, \pm 7,82^*$	$83,0 \pm 2,18$	$57 \pm 4,41^*$
Гапарин, Е/мл	$0,15 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,01$	$0,6 \pm 0,03^*$
Антитромбин III, %	$61,0 \pm 2,61$	$80,0 \pm 2,53^*$	$94,8 \pm 0,66$	$86,8 \pm 1,5^*$
Протеин С, %	$65,0 \pm 1,87$	$82,0 \pm 1,46^*$	$105,0 \pm 2,36$	$74,0 \pm 1,21^*$
Активность плазмينا, мм ²	$72,0 \pm 5,21$	$6,0 \pm 1,04^*$	$16,8 \pm 0,80$	$11,4 \pm 0,6^*$
α_2 -макроглобулин, мкмоль/л	$2,0 \pm 0,34$	$6,0 \pm 0,31^*$	$3,8 \pm 0,03$	$4,2 \pm 0,13^*$
α_1 -антитромбин, мкмоль/л	$22,0 \pm 2,83$	$59,0 \pm 2,61^*$	$38,4 \pm 0,66$	$42,8 \pm 0,8^*$
Число наблюдений	60	20	40	40

Примечание: * – достоверность различия с контролем $p < 0,05$

Таблица 8

Данные об изменении иммунологического статуса у женщин с поздними гестозами в третьем триместре беременности

Показатели	3 триместр норма	3 триместр плацентарная дисфункция	21 день измененного цикла	21 день нормального цикла
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,8 $\pm$ 0,62	9,45 $\pm$ 0,71*	7,8 $\pm$ 0,62	5,0 $\pm$ 0,72*
Лимфоциты, %	24,0 $\pm$ 1,27	28,0 $\pm$ 2,11	24,2 $\pm$ 1,41	30,0 $\pm$ 1,46*
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,87 $\pm$ 0,03	2,64 $\pm$ 0,05*	1,89 $\pm$ 0,16	1,50 $\pm$ 0,12*
CD3 ⁺ , %	62,0 $\pm$ 0,84	61,7 $\pm$ 1,28	64,8 $\pm$ 1,77	72,4 $\pm$ 0,91*
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	1,15 $\pm$ 0,04	1,62 $\pm$ 0,07*	1,22 $\pm$ 0,21	1,08 $\pm$ 0,07*
CD20 ⁺ , %	20,0 $\pm$ 0,41*	19,3 $\pm$ 0,32*	13,2 $\pm$ 0,07	9,6 $\pm$ 0,28*
CD20 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,37 $\pm$ 0,01*	0,50 $\pm$ 0,02*	0,24 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,07*
CD16 ⁺ , %	18,0 $\pm$ 0,32*	19,0 $\pm$ 0,41*	12,5 $\pm$ 0,19	15,0 $\pm$ 0,12
CD16 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,34 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,17*	0,42 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0,01*
CD4 ⁺ , %	43,1 $\pm$ 0,98	47,0 $\pm$ 1,13	52,4 $\pm$ 2,82	30,4 $\pm$ 1,06*
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,50 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,03*	0,53 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,06*
CD8 ⁺ , %	21,5 $\pm$ 1,42*	12,6 $\pm$ 0,65*	25,4 $\pm$ 0,27	38,0 $\pm$ 1,75*
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,24 $\pm$ 0,01*	0,20 $\pm$ 0,01*	0,30 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,03*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,1 $\pm$ 0,06	3,8 $\pm$ 0,07*	2,06 $\pm$ 0,13	0,80 $\pm$ 0,09*
IgG, мкмоль/л	77,5 $\pm$ 1,12*	86,9 $\pm$ 1,54*	67,0 $\pm$ 1,09	68,1 $\pm$ 0,98
Ig A, мкмоль/л	7,5 $\pm$ 0,13*	9,4 $\pm$ 0,21*	6,9 $\pm$ 0,24	7,1 $\pm$ 0,32*
Ig M, мкмоль/л	1,64 $\pm$ 0,02*	0,94 $\pm$ 0,03*	0,85 $\pm$ 0,04	0,99 $\pm$ 0,01*
% фагоцитоза (30')	80,5 $\pm$ 2,12*	91,7 $\pm$ 2,43*	89,8 $\pm$ 2,18	71,0 $\pm$ 1,76*
Число активных фагоцитов, $10^9/\text{л}$	3,2 $\pm$ 0,13*	5,7 $\pm$ 0,25*	2,7 $\pm$ 0,13	2,0 $\pm$ 0,17*
НСТ-тест, спонтанный, %	7,0 $\pm$ 0,12*	12,0 $\pm$ 0,27*	9,7 $\pm$ 0,32	4,0 $\pm$ 0,09*
НСТ-тест, стимул., %	42,0 $\pm$ 2,62	84,0 $\pm$ 0,52*	46,9 $\pm$ 2,72	15,0 $\pm$ 1,12*
Индекс стимуляции,	6,0 $\pm$ 0,13*	7,0 $\pm$ 0,16*	4,8 $\pm$ 0,38	3,7 $\pm$ 0,28*
ЛКБ-тест, Ед.	1,3 $\pm$ 0,01*	1,6 $\pm$ 0,02*	1,0 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,01
Гемолитическая активность комплемента (СН-50%).	70,0 $\pm$ 2,86	94,0 $\pm$ 3,17*	70,2 $\pm$ 2,69	40,0 $\pm$ 1,48*
Число наблюдений	20	60	40	40

Примечание: * – достоверность различия с контролем $p < 0,05$

Исследуемые параметры иммунной системы, по полученным данным, зависят от доминирования КПА, что проявляется увеличением концентрации лимфоцитов в основном за счет $CD3^+$, $CD20^+$, $CD16^+$ и $CD4^+$, в то время как концентрация лимфоцитов Т-супрессоров $CD8^+$ снижалась, что сопровождалось увеличением синтеза IgG , IgA , и IgM . Резко активизировалась и неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента. Данные об изменении иммунологического статуса у женщин с *поздним гестозом* в *третьем триместре* беременности представлены в табл. 8.

Функциональную активность плаценты оценивали по синтезу МПК специфических белков зоны беременности и *фертильных факторов*. У беременных с *поздним гестозом* наблюдается снижение синтеза специфических белков зоны беременности, которые запускают СПА (АМГФ, ТБГ, ХГЧ) и повышение белков, запускающие КПА. В развитии поздних гестозов большое значение имеет снижение секреторной функции плаценты, в частности уменьшение выработки плацентарных белков беременности. Снижение секреции плацентарных белков отражается на активности СПА, которые в нормальных условиях необходимы для сопереживания организма матери с плодом. При этом реципрочно возбуждаются КПА, которые с одной стороны, ускоряют процесс созревания плода, а с другой, нарушая обменные процессы в виде активации гидроперикисного окисления, приводят к его повреждению, вплоть до внутриутробной гибели с одновременным развитием патологических процессов у матери (гипертонии, протеинурии и отекам, то есть к развитию гестоза).

При беременности у пациенток с *гестозом* в третьем триместре отмечаются характерные изменения психонейроиммунологического статуса, которые связаны с определенными параметрами антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, и являются целостной адаптивной реакцией, направленной на поддержание энантиостаза и удаление плода. Психофизиологические изменения, как компонент адаптивной реакции, запускают стойкие патологические реакции в механизмах долгосрочной памяти. К ним относится неосознаваемая маскулинность, нарушение полоролевой идентификации, наличие много-

численных конфликтных ситуаций между генетической предрасположенностью к материнству, женственностью и сформировавшейся маскулинностью, снижением самооценки и т.д. Измененная установка вызывает изменение доминирующей мотивации с достижением результата, направленного на освобождение от плода. При этом нарастает общая отрицательная неудовлетворенность, которая позволяет быстрее удалить развивающийся плод, за счет усиления активности адренореактивных структур мозга с последующим включением КПА (Лазарева Ю.В., 1999, Морозов В.Н., 1999), что сопровождается нарушением плацентарного кровообращения и, соответственно, уменьшением образования плацентарных белков беременности, снижение концентрации которых не способно привести к доминированию СПА. Возникает порочный круг: чем меньше выделяется плацентой *синтоксинов*, тем активнее включаются КПА, приводящие к еще большему нарушению функции плаценты. В соответствии с положениями теории функциональных систем (Анохин П.К., 1980; Судаков К.В., 1998) *плацентарная недостаточность* и *поздний гестоз* рассматриваются в аспекте создания, поддержания и изменения функционального состояния беременной, параметры которой необходимы для достижения полезного приспособительного результата — поддержание *энантиостаза* за счет преждевременного включения КПА с удалением плодного яйца. Большое значение в этом механизме отводится изменению психонейроиммунологического статуса, отражающего создание измененного акцептора результата действия. У этой группы женщин в процессе онтогенеза строгое воспитание, различного рода запрещения формируют маскулинность, нарушают полоролевую идентификацию, снижают самооценку, а вероятность врожденных патологических процессов — усугубляет это состояние, например, гиперандрогенемия. При возникновении беременности у них не возникает чувства материнства, что изменяет психофизиологический статус за счет активации адренореактивных структур мозга с последующим включением функциональной патологической системы, сопровождающейся преждевременным включением КПА, приводящей к повышению личностной и реактив-

ной тревожности, депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммунитета.

У женщин с *поздним гестозом* отмечается высокая личностная и реактивная тревожность, возрастает уровень катехоламинов и снижается концентрация серотонина, доминируют КПА.

Резюме

В эксперименте доказано, что внутрижелудочковое введение фитоэкдистероидов и фертильных факторов (синтоксина) на уровне гипоталамических структур активируют синтоксические программы адаптации, а недостаток выработки фертильных факторов является основным патогенетическим звеном развития болезней адаптации и патологии беременности. Подтверждена значимость *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы*, как антагониста *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, при их совместном участии в регуляции жизнедеятельности.

Установлена достоверная динамика *коэффициента активности фертильных факторов* (КАФФ), как отражения состояния антиоксидантных, противосвертывающих, медиаторных, нейровегетативных и иммунозависимых показателей в соответствии с переходом от I до III триместра беременности от доминирования синтоксических до кататоксических программ адаптации. Отмечена аналогия показателей в I триместре нормально протекающей беременности и на 21 день репродуктивного цикла.

Выявлено снижение активности синтоксических программ адаптации у женщин с поздним гестозом в III триместре беременности с доминированием кататоксических программ адаптации (ухудшение агрегатного состояния крови, антиокислительной активности и др.), а также выраженными нарушениями психонейроиммунологического статуса.

4. Возможности восстановительной и предупредительной терапии

Восстановительная медицина базируется на современных технологиях, основанных на достижениях теоретической меди-

цины в познании сущности живых самоорганизующих систем, в том числе – человека. Организм человека – открытая система, связанная с окружающей средой и обменивающаяся с ней веществом и энергией. Сохранение жизнеспособности, самой жизни, обусловлено постоянно действующими процессами приспособления к экзогенным и эндогенным агентам, т.е. адаптацией. Диагностика доклинических нарушений здоровья основывается на оценке степени напряжения регуляторных механизмов и их функционального резерва до возникновения гомеостатических нарушений, обусловленных поломом механизмов адаптации (Хадарцев А.А., 2012). В результате воздействия тех или иных стрессреализующих факторов адаптивные реакции регулируются и устанавливаются прежде всего на уровне временной координации функций, а затем возникают обменные, энергетические и структурные изменения. За напряжением регуляции (перенапряжением) следует истощение функциональных возможностей и регуляторных механизмов или срыв механизмов адаптации, т.е. состояние «предболезни». Состояние «предболезни» характеризуется тем, что поддерживается относительная упорядоченность функционирования, практически обеспечивающая здоровье, но достигается это специфическими механизмами компенсации. Эти механизмы активируются иногда задолго до клинических проявлений болезни. Р.М. Баевским (1979) предложена классификация функциональных состояний организма по состоянию гомеостаза и адаптации: состояние удовлетворительной адаптации, состояние напряжения адаптивных механизмов, состояние неудовлетворительной адаптации – преморбидное состояние, срыв (полом) механизмов адаптации.

Напряжение механизмов адаптации и различные формы дезадаптации наблюдается у 59-80% населения нашей страны. А.С. Солояковым (1990) выделено 4 периода адаптивных изменений при длительных и интенсивных физических нагрузках: физиологического напряжения, адаптированности, дезадаптации и реадаптации. Приспособление к условиям внешней среды – важное свойство саморегулирующихся биологических систем. Адаптация – это процесс самосохранения и саморазвития биологических систем в неадекватных условиях среды, через выбор

стратегии, обеспечивающей оптимальное выполнение главной цели поведения системы. В пределах организма главным является процесс поддержания стабильности основных жизненных констант при действии неадекватных условий, переход на новое стационарное состояние, выбор новой стратегии. Большинство исследователей считают адаптацию приспособлением к окружающей среде. Считается, что адаптация к окружающей среде осуществляется либо включением физиологических приспособительных механизмов с сохранением относительного постоянства обмена веществ, либо приспособлением метаболизма (Хадарцев А.А., 2012). Имеющиеся различия в трактовке понятий адаптации объясняются различными подходами к исследованию с точек зрения процесса или состояния; развития индивидуума или эволюции вида; физиологии или патологии; эндогенных или экзогенных изменений; а также недооценкой роли и места адаптационных процессов в общем развитии живой материи. Были определены взаимоотношения между реципрокными системами свертывания и противосвертывания крови, как проявление модуляции программ адаптации. Генотипическая адаптация обеспечила многообразие современных видов растений и животных на основе наследственности, мутаций и естественного отбора. Фенотипическая адаптация происходит при взаимодействии биологического объекта с окружающей средой. Фенотипическая адаптация – это обеспечение в процессе жизнедеятельности ранее отсутствующей у организма устойчивости к факторам внешней среды. Г. Селье (1960) характеризовал стресс, как реакцию организма на любое предъявленное ему требование. При этом постоянство внутренней среды организма поддерживается двумя типами реакций: *синтоксической* (через химические сигналы или нервные импульсы, действующей как успокоитель, позволяя мирно сосуществовать с вторгшимся агентом), или *кататоксической*, при которой химические вещества стимулируют гибель чужеродного агента. В последние годы получено подтверждение наличия двух программ адаптации (бинарный механизм) и определены возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях.

В системных механизмах адаптации важно понимание таких антагонистических, но и единых по отношению к организму, процессов. Так, издавна наблюдавшаяся антагонистическая значимость тонуса симпатической и парасимпатической систем вегетативной регуляции, обоснованная Эппингером и Гессом в 1910 г., была признана упрощенной, подверглась критике. При этом не была выявлена и оценена связь деятельности вегетативного отдела нервной системы с процессами метаболизма. Уже позднее такая связь была высвечена при описании стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, при обосновании двух стратегий – резистентности и толерантности, активности и покоя, анаболизма и катаболизма. Выявлены особенности действия катехоламинов и ацетилхолина, механизмы их продукции и участия в обменных процессах, в том числе в активности ГАМК-эргической системы через обмен янтарной кислоты (Хадарцев К.А, 2005; Хадарцев А.А., 2006).

Существует непротиворечивое понятие фазатона мозга с двумя реципрокными видами реагирования организма – фазическим и тоническим.

При активации программ адаптации задействуется соответствующий блок (*синтоксический* или *кататоксический*), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма. Процессы саморегуляции при этом могут быть (при помощи тех или иных внешних воздействий, активирующих необходимые программы адаптации) видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата. В общем виде эти программы с известной инфраструктурой были модифицированы и определена тернарная (тройственная) система управления функционированием систем организма.

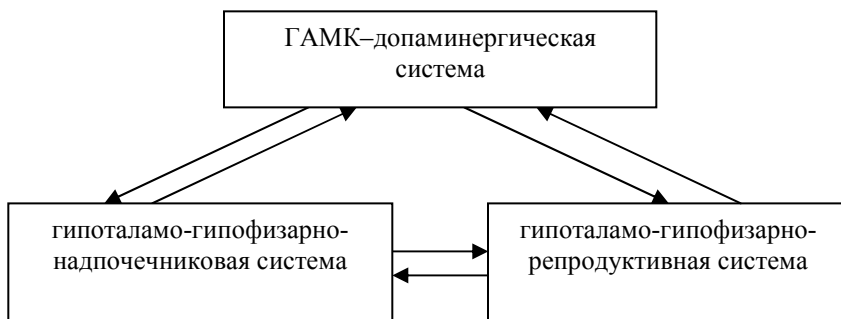


Рис. 4. Тернарная система управления

Адаптивные программы, или механизмы: *синтоксические* (СПА) и *кататоксические* (КПА) являются функцией мозга, как основного фактора прогрессивного эволюционного развития, и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение КПА, наблюдаемое при действии раздражителей большой силы, сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящей к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами, через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез). Одновременная депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и активация иммуногенеза, готовят организм к активному отражению стрессорного агента, что, при превышении определенных пределов, может привести к гибели организма. Поэтому, одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Возникает парадокс: вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет, потому что от активности этой реакции зависит дальнейшая жизнь. При этом активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к разрушению мембранных структур с массивным

тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Это сдерживание осуществляется включением СПА, которые запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксенов, вырабатываемых в репродуктивных органах (фертильные факторы). Данная группа биологически активных веществ необходима для протекания нормального репродуктивного цикла. Они сдерживают КПА, приводящие к торможению развития беременности, потребляющиеся в начальный период стресса, они начинают активно вырабатываться активизирующейся гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой по механизму обратной связи, приводящей к выбросу в кровоток синтоксенов – α_2 -микроглобулинов фертильности (АМГФ), которые, через холинореактивные структуры гипоталамуса, тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммунодепрессии, то есть притормаживают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тем самым способствуя восстановлению гомеостатических параметров. Этим механизмом объясняется развитие второй фазы стресса (резистентности), которая напрямую зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза стресса – истощение, связанная с ослабленной выработкой синтоксенов, в частности АМГФ. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома.

5. Возможности медикаментозной и немедикаментозной профилактики преэклампсии

Данные о патогенезе ПЭ не позволяют возлагать большие надежды на эффективность традиционного лечения. Клинические наблюдения подтверждают, что на современном этапе развития медицины вылечить тяжелую ПЭ практически невозможно, не прервав беременность. Поэтому ведущие научные школы не оставляют попыток разработки методов первичной профилактики этого акушерского осложнения. Современные методы лече-

ния с включением интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии в лучшем случае могут предотвратить переход ПЭ в более тяжелую форму. И только своевременное родоразрешение (удаление плода и плаценты, как основной причины развития), нередко производимое при недоношенной беременности, позволяет сохранить жизнь женщины и ее ребенка.

Следует констатировать, что массивная и длительная медикаментозная терапия, направленная на улучшение фетоплацентарного комплекса, применение антигипертензивных препаратов не приводит к длительному пролонгированию беременности и не улучшает исходы для матери и ребенка.

Лечение ПЭ не всегда эффективно, но профилактика дает хорошие результаты. Многочисленные предложения по превентивной тактике не имеют требуемой доказательной базы, и поэтому из-за недоказанной эффективности и безопасности, как для матери, так и для плода, они не могут рекомендоваться к широкому внедрению в акушерскую практику.

Одно из основных профилактических мероприятий – раннее выявление и взятие на диспансерный учет беременных с наличием факторов риска по развитию ПЭ.

Профилактические мероприятия с применением медикаментозных препаратов у беременных группы риска целесообразно проводить с 14–16-й недели.

Проведение профилактической медикаментозной терапии с началом второго триместра обусловлено тем, что в эти сроки беременности происходит наиболее интенсивный рост плода и плаценты, требующий адекватного кровоснабжения и оптимального энергетического обеспечения.

У беременных группы риска уже с этого срока начинает формироваться хроническая плацентарная недостаточность и особенно остро проявляются признаки дезадаптации к развивающейся беременности.

Медикаментозная профилактика усиливает компенсаторно-приспособительные реакции матери и плода, может предупредить дисциркуляторные нарушения маточно-плацентарного комплекса и фето-плацентарного комплекса, а также морфологические нарушения в плаценте. Отсутствие коррекции предше-

ствующей патологии в эти сроки приводит к нарушению синтеза и баланса простагландинов прессорного, агрегантного, вазоконстрикторного действия и простагландинов депрессорного, антиагрегантного и сосудорасширяющего влияния. С учетом современных знаний, под полным комплексом профилактики ПЭ подразумевается:

1. Лечение имеющейся сочетанной патологии.
2. Профилактика/восполнение микронутриентного дефицита (кальций и магний)
3. Профилактика/снижение гипергомоцистеинемии (витамины В6, В12, фолиевая кислота)
4. Нормализация простациклин-тромбоксанового соотношения (Омега-3 ПНЖК)
5. Гормональная поддержка процесса плацентации (прогестерон)
6. Формирование нормального антиоксидантного резерва организма (хофитол, канефрон Н)
7. Иммуномодулирующая терапия (энзимы)
8. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия (курантил Н, сулодоксид)

Антиагреганты назначают для улучшения маточно-плацентарной гемодинамики, реологических и коагуляционных свойств крови, интенсификации перфузии тканей и снабжение их кислородом. В комплексе профилактической терапии используют трентал и/или курантил.

Эти препараты патогенетически обоснованы, так как обладают активным реологическим действием, улучшают микроциркуляцию, периферическое и мозговое кровообращение, снижают агрегацию тромбоцитов (Новикова Е.И., 2006).

Антиагреганты по сущности своего действия наиболее патогенетически обоснованы для лечения и профилактики сосудисто-тромбоцитарных, микроциркуляторных и гемостатических нарушений, присущих ПЭ.

Антиоксиданты, так же как и антиагреганты, назначают при появлении соответствующих жалоб или при первых признаках начавшегося ПЭ (гемоконцентрация, гиперкоагуляция). И они нормализуют ферменты антиоксидантной защиты, оказывают

мембранстабилизирующее действие, активируют дыхательные ферменты, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию, восстанавливают клубочковую фильтрацию в почках, повышают детоксикационную функцию печени, снижают холестаз, восстанавливают белково-синтетическую функцию, уменьшают токсико-метаболическое нарушение в системе «мать – плацента – плод».

Действие антиоксидантов во многом пересекается с мембранстабилизирующими препаратами и гепатопротекторами, учитывая основную роль печени в продукции белков и прокоагулянтов, ее детоксикационную функцию. Щадящий режим, сбалансированное питание и метаболическая терапия далеко не всегда приводят к восстановлению нарушенного функционального состояния печени. Поэтому в лечении ПЭ необходимо использование лекарственных средств с направленным действием на гепатоциты, которые защищают паренхиму печени от токсичных продуктов, корректируют окислительно-восстановительные процессы. Эссенциале форте содержит эссенциальные фосфолипиды и группу витаминов. Препарат стабилизирует клеточные мембраны, улучшает метаболизм гепатоцитов и их регенерацию (Сидорова И.С., 2008).

Предполагается, что ПЭ является результатом нарушения толерантности к развивающемуся плоду вследствие нарушенной адаптации иммунитета матери, первичный пусковой фактор связан с нарушениями плацентации, которые сопровождаются системными материнскими реакциями и вызывают клинические признаки и симптомы заболевания. Как известно, заболеваемость ПЭ выше у женщин, страдающих некоторыми аутоиммунными болезнями – такими как сахарный диабет типа 1 и ревматоидный артрит, что позволило предположить наличие иммуногенетических связей между этими заболеваниями.

Снижению риска иммунологических заболеваний способствует повышение употребления ПНЖК, которые являются мощным иммунологическим агентом, большое количество витамина D содержится в рыбьем жире и полиненасыщенных жирных кислотах. Беременность приводит к заметным изменениям метаболизма витамина D. Предполагается, что активный гормональный

метаболит 1,25(ОН)₂D играет важную роль во взаимодействии организма матери и плода. По сравнению с физиологически протекающей беременностью, ПЭ ведет к значительным изменениям метаболизма витамина D и многие факты указывают на связь между обеспеченностью витамином D и риском возникновения ПЭ. Свойства витамина D могут играть ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности во время беременности, а обеспечение адекватного потребления витамина D может помочь в предотвращении ПЭ.

Применение медикаментозных средств в основном носят симптоматическую направленность и не ликвидируют патологическую регуляцию ЦНС и *вегетативной нервной системы* (ВНС). Адаптивные механизмы (*синтоксические и кататоксические*) связаны с функцией мозга и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение КПА, наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами – через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Одновременно с активацией КПА запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм ее ослабляет, хотя от интенсивности ответной реакции зависит продолжение жизни. Но дальнейшее угнетение антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости организма с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Поэтому СПА сдерживают активность КПА. По данным Ф.З. Меерсона, торможение стресс-реакции зависит от стресс-лимитирующих систем. При этом важным фактором адаптации к стрессовым ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов при действии различных

раздражителей, которая тормозит выход либеринов и способствует этим продуцированию *γ-аминомаслянной кислоты* (ГАМК), серотонина, опиоидных и других тормозных медиаторов. В ходе возникновения реакции на стресс остается неясным вопрос о пусковых механизмах, активирующих системы – *симпато-адреналовую* и *гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников*. Их возбуждение сопровождается накоплением катехоламинов, кортикостероидов и тироксина, происходит резкое повышение энергетического потенциала, направленного на оказание активного сопротивления.

В современной физиологической литературе недостаточно освещена роль *гипоталамо-гипофизарно-половой* (в т.ч. *репродуктивной*) *системы*, которая в ответ на раздражители выделяет *фертильные факторы – синтоксины*, включающие СПА, обеспечивающие повышение тонуса холинореактивных структур мозга. Это – *α₂-микροглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический-β₁-гликопротеид* (ТБГ) и др., которые были изучены в условиях нормального и патологического репродуктивного цикла. Нарушение выработки *фертильных факторов* является основным патогенетическим звеном в развитии болезней адаптации. При развитии гипертонии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушений конечностей и мозга – снижается выработка *синтоксिन*ов – *фертильных факторов*, нарушаются обменные процессы в органах и тканях, приводя к усиленному распаду глюкозы за счет усиленного энергообразования в цикле Кребса и включению гипофизарно-адреналовой системы с запуском КПА, длительное действие которых вызывает *дизадаптацию*. Активация СПА, улучшая агрегатное состояние крови, тормозя антиоксидантный потенциал мозга и крови, улучшая микроциркуляцию в зоне действия раздражителя, способствует нормализации патологического процесса. От баланса СПА и КПА зависит возникновение или невозникновение ПЭ.

Возникает необходимость поиска альтернативных, физиологических и щадящих немедикаментозных методов лечения, ориентированных на модуляцию программ адаптации. Физиотерапевтические методы можно отнести к наиболее доступным как в амбулаторных, так и в условиях стационара. Рационально

назначенная и своевременно проведенная физиотерапия позволяет свести к минимуму количество используемых медикаментозных препаратов и длительность соответствующих курсов лечения.

6. Доказательная медицина о проблеме преэклампсии

Впервые, с позиции доказательной медицины, Кокрановским сообществом дан исчерпывающий критический анализ эффективности различных технологий прошлого века в акушерской практике. Особо тщательному рассмотрению был подвергнут вопрос о возможности первичной профилактики ПЭ: из огромного числа сведений, опубликованных к 2007 г., по жестким критериям доказательности были отобраны только 107 *рандомизированных клинических испытаний* (РКИ) по 11 протоколам медицинских вмешательств, предпринятых с целью предотвращения ПЭ в совокупной выборке из 65378 беременных.

Установлено, что по 8 протоколам эти попытки постигла неудача: неэффективными оказались антиоксидантные витамины С и/или Е (10 РКИ/6533 участниц), предшественники простагландинов (6/2783), оксид азота и его донаторы (L-аргинин, глицерила трицитрат; 6/310), тиазидовые диуретики (5/1836), ограничение потребления поваренной соли (2/603), прогестерон в инъекциях (2/296), физические нагрузки (2/45), чеснок (1/100).

И только по 3 протоколам результаты испытаний свидетельствовали об успешности вмешательств. Но в одном случае эффективность, хотя и статистически значимая (антиагреганты – малые дозы аспирина; 59/37560; снижение относительного риска на 17%), была установлена лишь в группе высокого риска ПЭ и отсутствовала у остальных. В другом, несмотря на высокую эффективность на 28–32 неделях беременности (снижение ОР ПЭ на 95% при постельном режиме по 4–6 часов днем и на 87% при получасовых перерывах на отдых в сочетании с пищевыми добавками), низкая мощность и малочисленность испытаний (1/32 и 1/74) не позволили рекомендовать технологию физического покоя в реальную практику для первичной профилактики

ПЭ. И лишь третий протокол – с применением кальция – позволил заключить, что первичная профилактика реальна.

С точки зрения доказательной медицины основные положения в диагностике ПЭ следующие:

Одновременное повышение АД и появление протеинурии после 20-й недели беременности. АД считают высоким во время беременности, если при измерении каждые 6 ч получают следующие результаты:

- систолическое артериальное давление равно или выше 140 мм рт. ст.;
- диастолическое артериальное давление равно или выше 90 мм рт. ст.;
- систолическое артериальное давление увеличилось на 30 мм рт. ст. или более;
- диастолическое артериальное давление увеличилось на 15 мм рт. ст. или более.

Значительная суточная протеинурия (0,3 г/л или более).

Ранняя диагностика повышения АД – задача женской консультации.

Обычно диастолическое АД в середине беременности снижается, поэтому в указанный период риск ПЭ наименьший.

Во время беременности, особенно для выявления ПЭ, определяют количество белка в суточной моче. Риск развития ПЭ появляется с 20-й недели беременности,

- если протеинурия возникает в начале беременности, следует исключить заболевание почек,
- если в моче обнаружили белок, необходим бактериальный посев мочи,
- если в контрольном исследовании через 3 дня протеинурии не обнаруживают, то бывает достаточным во время визитов женщины к врачу (в женскую консультацию) проводить контрольные исследования мочи,
- если у беременной есть протеинурия, но нет никаких симптомов заболевания или отеков и ее артериальное давление в норме, необходимо провести исследование осадка мочи, креатинина сыворотки крови и белка в суточной моче. Если у пациентки есть гематурия или уровень креатинина достигает 90

мкмоль/л, женщину всегда необходимо проконсультировать у нефролога и госпитализировать в стационар.

Чтобы все эти симптомы своевременно выявить, важно провести полное клинико-лабораторное обследование в начале беременности: гематокритное число, гемоглобин крови, *аспартатаминотрансфераза* (АСТ) сыворотки крови, количество тромбоцитов в крови, содержание азота мочевины. Гематокритное число может возрасти в связи со сгущением крови при ПЭ.

Увеличение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, уменьшение количества тромбоцитов и увеличение содержания азота мочевины в крови отражают развитие в организме патологического процесса.

Лекарственную терапию назначают при повышении диастолического АД до 100 мм рт. ст. и выше. При сахарном диабете или заболеваниях почек лекарственные препараты часто назначают уже при более низких значениях артериального давления. Лечение назначают после консультации со специалистом.

Значительное снижение АД может нарушить кровообращение в матке. Назначаемый лекарственный препарат должен быть безопасен в отношении плода. Рекомендуют избегать назначения ингибиторов АПФ, диуретиков, резерпина и диазоксиды. Необходимо внимательно следить за течением артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Ни один из методов лечения не способствует увеличению кровотока у плода, поэтому поиск профилактических немедикаментозных мероприятий актуален.

7. Ультразвуковая доплерометрия, как метод пренатальной диагностики

Эффект Допплера основан на изменении частоты звуковой волны в зависимости от скорости наблюдаемого излучателя. В нашем случае – изменение частоты отраженного ультразвукового сигнала от неравномерно движущейся среды – крови в сосудах. Изменения частоты отраженного сигнала регистрируются в виде *кривых скоростей кровотока* (КСК). Гемодинамические нарушения в функциональной системе «мать-плацента-плод»

являются ведущим патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности. При этом в подавляющем большинстве наблюдений гемодинамические нарушения характеризуются универсальностью и однотипностью изменений вне зависимости от состояния плода и этиопатогенетического фактора.

Изменение нормальных показателей КСК – есть неспецифическое проявление многих патологических состояний плода, причем во многих случаях предшествующие появлению клинических симптомов, важно, что это относится ко многим патологическим состояниям при беременности – *синдром задержки роста плода* (СЗРП), гипоксия плода, ПЭ и др.

При сроке от 18–19 до 25–26 недель доплерометрия – метод выбора, т.к. биофизический профиль плода информативен с 26 недель, а кардиотокография еще не показательна. Методика доплерометрии предполагает получение кривых скоростей кровотока в сосудах маточно-плацентарного плодового кровотока, вычисление *индексов сосудистого сопротивления* (ИСС), анализ полученных результатов.

Показания к доплерометрии

1. Заболевание беременной:

- ПЭ;
- гипертоническая болезнь;
- заболевания почек;
- коллагеновые сосудистые заболевания;
- диабет;
- резус-сенсibilизация.

2. Заболевания и врожденные пороки развития плода

- СЗРП;
- несоответствие размеров плода сроку беременности;
- необъяснимое маловодие;
- преждевременное созревание плаценты;
- неиммунная водянка;
- диссоциированный тип развития плодов при многоплодной беременности;
- врожденные пороки сердца;
- патологические типы кардиотокограмм;
- аномалии пуповины;
- хромосомная патология.

3. Осложненный акушерский анамнез (СЗРП, ПЭ, дистресс плода и мертворождение при предыдущих беременностях). Регистрация КСК в маточных артериях возможна: в левой в 99% случаев; в правой – в 97%. Трудности определения возникают в первом триместре беременности. *Индексы сосудистого сопротивления* (ИСС) – усредненные данные пяти кардиоциклов. В первом триместре высокие ИСС, во 2–3 триместрах неосложненной беременности – высокий диастолический компонент (низкое периферическое сопротивление).

По данным разных исследователей во 2 половине беременности числовые значения ИСС маточной артерии стабильные, несколько снижаются к концу беременности (табл. 9).

Таблица 9

Исследование КСК в маточной артерии

	Недели	СДО (среднее)
H. Schulman	20	2,3
	40	1,9
R. Rudelstofer	17-20	2,1
	37-40	1,3
Медведев М.В.	20-22	1,95
	38-41	1,69
Мусаев З.М.	32-34	1,73
	38-41	1,68
Сладкявичус П.П.	27-28	1,82
	40-41	1,71

В 3 триместре беременности при невыраженных клинических симптомах ПЭ регистрируемые патологические КСК в маточной артерии за несколько недель предшествуют значительному быстрому нарастанию тяжести. Первично нарушается маточно-плацентарная гемодинамика. Изменение кровотока в артерии пуповины, сосудах плода, как правило, носит вторичный характер (в 16% наблюдалось изолированное нарушение плодово-плацентарного кровотока).

Допплерометрия позволяет прогнозировать возникновение ПЭ и плацентарную недостаточность на основании выявления патологических КСК в маточной артерии во 2 триместре беременности, особенно в 21–26 недель. Важным аспектом в течении беременности у женщин с ПЭ является развитие *плацентарной недостаточности* (ПН). Одним из ведущих факторов патогенеза ПН является нарушение маточно-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены морфофункциональные изменения сосудистой системы и отдельных ее компонентов.

Первичная ПН развивается в ранние сроки беременности. В ее формировании важную роль играют нарушения функции яичников, патология эндометрия, в том числе воспалительные заболевания, а так же экстрагенитальная патология. Возникновение вторичной ПН в период уже сформировавшейся плаценты обусловлено экзогенными нарушениями васкуляризации, инволютивно-дистрофическими и воспалительными процессами, связанными с перенесенными заболеваниями и осложнениями беременности. При этом для ПЭ характерна первичная ПН.

Однако В.Е. Радзинский и соавт. (Лебедев В.П., 2001) утверждают, что в связи со спастическим состоянием микроциркуляторного русла, в том числе и сосудов матки, маточно-плацентарные артерии не завершают гестационной перестройки. Это приводит к первичной ПН еще в ранние сроки беременности (от имплантации плодного яйца до 16–17 нед. беременности).

До настоящее время нет достаточных оснований и убедительных данных, чтобы считать оправданным использование доплерографии в качестве скринингового метода в акушерстве, однако неоспоримым является тот факт, что доплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока имеет важное диагностическое и прогностическое значение в группе беременных высокого перинатального риска.

8. Применение полиненасыщенных жирных кислот в акушерстве и гинекологии

Согласно рекомендациям ВОЗ беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием, как минимум, 300 мг

Омега-3 ПНЖК, которые изменяют жидкостные свойства мембран клеток и повышают функциональную активность рецепторов, стимулируют синтез вазодилаторных *простагландинов* (ПГ), подавляют транспорт внутриклеточного кальция, способствует снижению уровня сахаров крови, обладают гипохолестеринемическим, антиагрегантным, фибринолитическим, гипотензивным фармакологическим действием. Однако их роль в профилактике ПЭ изучена недостаточно. Хорошо изучено применение курантила, аспирина, кальция при ПЭ, но это медикаментозное лечение отдельных симптомов (Чернуха Е.А., 2005). Исключительно важную роль в течении беременности и формировании практически всех органов и систем новорожденного играют Омега-3 ПНЖК, которые относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам, не синтезируются в организме человека и должны ежедневно в достаточном количестве и сбалансированном составе поступать извне. По данным НИИ Питания РАМН дефицит потребления Омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80%. Для беременных потребность в микронутриентах, в том числе и Омега-3 ПНЖК, на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Это связано с тем, что мать должна обеспечивать Омега-3 ПНЖК себя и ребенка. Существуют 4 класса полиненасыщенных жирных кислот: Омега-3, Омега 6, Омега 7 и Омега 9 (такое деление на классы основано на положении первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы).

Основными функциями ПНЖК является их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): *простациклинов* (ПЦ), *простагландинов* (ПГ), *лейкотриенов* (ЛТ) и *тромбоксанов* (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма. Омега-3 ПНЖК – *эйкозапентаеновая кислота* (ЭПК) и *докозагексаеновая кислота* (ДГК) играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Омега-3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних

патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления и образование тромбов.

Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.).

ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. ЭПК способствует нормализации состояния при гиперлиппротеинемиях, гипертонической болезни, склонности к тромбозам, сахарном диабете, бронхиальной астме, кожных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. ДГК в первую очередь накапливается в мембранных структурах головного мозга и репродуктивной системы.

Омега-3 и Омега 6 ПНЖК обеспечивают синтез тканевых гормонов, так называемых, эйкозаноидов (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены), регулирующих местные клеточные и тканевые функции, включая воспалительные реакции, функционирование тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, сужение и расширение сосудов и т.д.

В норме при достаточном поступлении в организм человека Омега-3 ПНЖК вытесняют *арахидоновую кислоту* (АК) и вступают в конкурентное замещение АК в фосфолипидах клеточных мембран в циклооксигеназном и липооксигеназном путях метаболизма. Это играет важную роль в понимании механизмов действия, так как функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из Омега 6 (АК) и из Омега-3 ПНЖК – противоположны. Так, образующийся из Омега-3 ПНЖК *простаглицлин 3* (ПЦ 3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление. *Простаглицлин 2* (ПЦ 2), синтезируемый из Омега 6, напротив, вызывает вазоконстрикцию. Различные функциональные свойства были выявлены и в отношении тромбоксанов. Показано, что из Омега-3 ПНЖК синтезируется *тромбоксан 3* (ТК 3), который оказывает выраженный антиагрегационный эффект. Синтезируемый из Омега 6 *тромбоксан 2*

(ТК 2), наоборот, активирует агрегацию тромбоцитов. Подобные различия выявлены и в синтезе лейкотриенов. *Лейкотриен 5* серии (ЛТ 5), синтезируемые из Омега-3 ПНЖК, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как *лейкотриен 4* серии (ЛТ 4), синтезируемый из Омега 6 ПНЖК, не влияет на процессы воспаления, а в некоторых случаях даже потенцирует развитие воспалительных реакций.

Эйкозаноиды, синтезируемые из Омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов (в противоположность метаболитам из Омега 6 ПНЖК). ЭПК оказывает ингибирующее действие на 5-липооксигеназу, что ведет к снижению синтеза лейкотриенов, а также на циклооксигеназу, снижая уровень простагландинов, тромбоксана, синтез интерлейкина 1 β и TNF α . Омега-3 ПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток (VEGF), оказывают влияние на уровень металлопротеиназ и снижают склонность лимфоцитов к адгезии на поверхность эндотелия.

Повышение содержания Омега-3 ПНЖК в плазме крови ведет к частичному замещению в мембране клетки АК на ЭПК и ДГК, что обуславливает мембраностабилизирующий эффект Омега-3 ПНЖК. Таким образом, основные механизмы действия Омега-3 ПНЖК:

- подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 2 и лейкотриенов 4 серии) из АК

- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 3 и лейкотриенов 5 серии) из Омега-3 ПНЖК

- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли 7 и интерлейкина 1

- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов

- нормализация липидного обмена (снижение уровня *триглицеридов* (ТГ) и *липопротеидов очень низкой плотности*

(ЛОНП) в плазме крови, повышении уровня *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП).

Согласно *анатомо-терапевтическо-химической* (АТХ) классификации, лекарственные препараты Омега-3 ПНЖК относятся к группе Омега-3 триглицеридов (код АТХ С10АХ06). Лекарственные препараты Омега-3 ПНЖК производятся из натурального сырья, характеризуются физиологичностью действия, хорошей переносимостью и высокой безопасностью (отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия).

Беременность является тем состоянием, при котором выявляется скрытая в организме (приобретенная и генетически обусловленная) тромбофилия. Дополнительные факторы риска потенцируют эффекты тромбофилии у беременных и способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и др. Своевременная профилактика тромбофилий предупреждает риск развития ПЭ.

В комплексную терапию целесообразно включать Омега-3, так как Омега-3 длительно активно аккумулируется в центральной нервной системе с тридцатой недели внутриутробного развития до третьего месяца жизни новорожденного и оказывают значительное влияние на формирование головного мозга и умственное развитие детей. Поскольку наш мозг на 60% состоит из жиров, достаточное поступление Омега-3 в организм беременной и кормящей женщины жизненно необходимо для правильного формирования и развития центральной нервной системы плода. Омега-3 являются структурными компонентами клеток иммунной, нервной и сердечно-сосудистой системы, сетчатки глаза, обеспечивая их оптимальное функционирование.

Результаты проспективных когортных многоцентровых исследований дают основание применять Омега-3 для лечения и профилактики патологических состояний у беременных, таких, как привычное невынашивание, преждевременные роды различного генеза, в том числе инфекционного, при тромбофилических нарушениях любого генеза с развитием ПН, задержка внутриутробного развития, послеродовые депрессии. По данным S.Eliass, S.Innis (2001), отмечена положительная корреляция между приемом Омега-3, длительностью беременности и

массой новорожденных. Выявлена четкая корреляция между дефицитом Омега-3 и риском развития ПЭ и артериальной гипертензии у беременных. Согласно рекомендациям ВНОК по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией в комплексную терапию ПЭ рекомендовано включать Омега-3 ПНЖК (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). Описан позитивный клинический опыт применения в течение 1, 5 мес. Омега-3 ПНЖК в лечении ПЭ у беременных. Данные международных мультицентровых исследований обосновывают использование Омега-3 ПНЖК при следующих акушерско-гинекологических состояниях:

1. Беременность

- Периконцепционная профилактика осложнений
- Нормальное течение беременности
- Патология беременности:
 - Преждевременное прерывание беременности
 - ПЭ
 - Тромбофилия
 - Метаболический синдром
 - Синдром системного воспалительного ответа
- Беременность и экстрагенитальные заболевания
 - Беременность у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями
 - Беременность у женщин с эндокринной патологией (сахарный диабет)
 - Беременность у курящих женщин

2. Послеродовый период и лактация

3. Оральная контрацепция

4. *Климактерический период* (КП)

Достижения медицины последних лет связаны с внедрением в практику эффективных и безопасных методов лечения, результаты которых подтверждены в серьезных многоцентровых клинических исследованиях. Так как прием большинства лекарственных средств у беременных женщин зачастую не безопасен для организма плода, в арсенале врачей акушеров-гинекологов все большую популярность приобретают лекарственные препараты высокоочищенных ПНЖК. Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов и высокая безопасность ПНЖК

(ЭПК и ДГК) позволяет эффективно применять их как у здоровых беременных для обеспечения нормального течения беременности, так и для своевременной профилактики и лечения осложнений беременности.

9. Применение ТЭС в акушерстве

Для воздействия на рефлексогенные зоны используется электростимуляция, обеспечивающая местный и нервно-рефлекторный эффекты и нейровегетативную защиту жизненно важных функций организма при различных стрессовых состояниях (подготовка к родам и лечение поздних токсикозов беременных, ведение родов, обезболивание родов, послеоперационный период), а так же активацию процессов адаптации. Одним из новых методов лечебного воздействия, обладающих схожим с рефлексотерапией свойством повышать концентрацию нейропептидов крови, является ТЭС. ТЭС, воздействующая на центральную нервную систему импульсными токами (лечебный электронаркоз, транскраниальная электростимуляция), направленными на нормализацию нарушенных нейрогуморальных механизмов регуляции, может широко применяться в акушерстве для осуществления профилактики осложнения беременности, в частности – ПЭ.

Транскраниальная электростимуляция эндорфинных структур мозга (ТЭС-терапия), разработанная в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН коллективом авторов во главе с профессором В.П. Лебедевым, обладает схожим с рефлексотерапией свойством повышать секрецию нейропептидов. Это уникальное свойство ТЭС-терапии используется в качестве альтернативы акупунктуры, применение которой беременным по объективным причинам в настоящее время стало проблематичным.

Показаниями к использованию ТЭС-терапии следующие: ПЭ легкой (до 7 баллов) и средней степени тяжести (от 8 до 11 баллов по шкале Г.М. Савельевой), риск перенашивания беременности и клинические симптомы перенашивания, подготовка к плановым оперативным родоразрешениям путем операции кесарева сечения, а также с целью профилактики дистресса плода.

Противопоказаниями к применению ТЭС у беременных считаются: сочетанный ПЭ на фоне гипертонической болезни III степени, ПЭ тяжелой степени (12 баллов и более по шкале Г.М. Савельевой), *эклампсия* и другие судорожные состояния; а также общие противопоказания: травмы и опухоли головного мозга; инфекционные поражения ЦНС; острые психические расстройства; гипертиреоз, мерцательная аритмия, наличие кардиостимуляторов, отрицательное отношение пациентки к ТЭС-терапии.

Клиническая апробация метода осуществлена многими исследователями более чем на 500 беременных. В исследовании использовались высокочувствительные методы контроля за состоянием изучаемых функций организма. Показаны достоверные отличия в опытных и сравниваемых группах пациенток, где ТЭС-терапия не проводилась. Отмечено отсутствие побочных эффектов со стороны матери и плода в момент проведения процедур и после курса лечения. Эффект в зависимости от поставленной задачи оценивался благоприятным в среднем у 85–89 % пациенток. Основным положительным свойством ТЭС-терапии является: неинвазивная, избирательная электростимуляция защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. В результате проявляются обезболивающий, седативный эффекты, восстановление сосудистого тонуса, обеспечивающего гипотензивное действие, снижение повышенного базального тонуса матки на фоне эмоционального напряжения, уменьшение депонирования крови в плаценте при операции кесарева сечения.

Таким образом, ТЭС-терапия может быть использована для профилактики и лечения акушерской патологии, как компонент сочетанной терапии в стационарных и амбулаторных условиях. Однако исследований, посвященных реализации этих возможностей при наиболее распространенной акушерской патологии проведено еще недостаточно.

Усовершенствованная медицинская технология при ТЭС основана на использовании не лекарственного метода воздействия на организм человека транскраниально, электростимулирующей эндорфинных структур мозга применительно к акушерской патологии, перенашиванию беременности, ПЭ и профилактики дистрес-

са плода при операции кесарева сечения. Предлагаемое усовершенствование способствует повышению эффективности лечения перечисленной патологии, сокращению сроков и экономии затрат на лечение. Простота освоения и применения, а также безопасность технологии для пациентов позволяет рекомендовать ее для широкого практического применения в условиях акушерских стационаров, женских консультаций. Влияние ТЭС-терапии на современном уровне имеет преимущества в отличие от ранее предложенных методов транскраниальной электростимуляции (электронаркоз, электросон, электроанальгезия), так как была разработана с использованием принятых в международной практике принципов доказательной медицины, а именно, правил GLP (*good laboratory practice*) и GCP (*good clinical practice*).

Оптимизируя концентрации серотонина и кортизола, ТЭС нормализует вегетососудистую регуляцию и включает механизмы, увеличивающие антиоксидантную активность, что повышает адаптационные возможности организма. В результате проведенной подготовки шейки матки с использованием ТЭС у беременных, готовность организма к родам выражается в «зрелости» шейки матки и адекватной вегетативной регуляции. При изучении психологического профиля личности после лечения обнаруживается нормальное психоэмоциональное состояние обследованных, снижение уровня реактивной тревожности, что, по-видимому, можно объяснить способностью ТЭС повышать выработку эндорфинов, влияющих благоприятно на эмоциональное состояние и приводящих к снижению напряжения, беспокойства, нервозности. У беременных с перенашиванием показатель самопроизвольных родов в 2,4 раза выше, то есть происходит более ускоренная перестройка вегетативной регуляции и формирование родовой доминанты. Частота оперативного родоразрешения снижается, средняя продолжительность родов у первородящих и у повторнородящих – короче общей продолжительности родов. Данные факты указывают на ускорение формирования родовой доминанты на фоне применения ТЭС. Следствием анальгетического и спазмолитического действия ТЭС, а также адекватным поведением рожениц на фоне улучшения

психоэмоционального состояния является снижением частоты аномалий родовой деятельности.

При оперативном родоразрешении неожиданность и неподготовленность ребенка к внеутробному существованию вызывает у него запредельный стресс, в связи с тем, что антиноцицептивная система не получает необходимой активации сократительной деятельности матки и блокирована анестезиологическими средствами. Это может усугубить состояние острого нарушения кровообращения у плода и его стрессовую реакцию на извлечение противоестественным путём и обусловить затяжной адаптационный период. Особенности постнатальной адаптации у детей, извлеченных трансабдоминально, способствуют более частому развитию пограничных состояний и их переходу в патологические. Неестественный путь родоразрешения отрицательно отражается на состоянии нервной системы новорожденных, особенно в неонатальный период, отмечается затяжное течение адаптационного процесса к внеутробному существованию.

ТЭС в предоперационном периоде обеспечивает профилактику острого нарушения пуповинного и маточно-плацентарного кровообращения во время разреза плодовместилища, обеспечивая уменьшение в 2,5 раза депонирование фетальной крови. Профилактическое применение ТЭС в предоперационном периоде обеспечило физиологическое течение послеоперационного периода у матерей, снижение до 2% частоты рождения детей в состоянии асфиксии и физиологический неврологический статус у новорожденных, с уменьшением неврологических патологических симптомов относительно группы сравнения (Татаринцев П.Б., 2006).

Применение ТЭС в профилактике дистресса плода при операции кесарева сечения обеспечивает уменьшение медикаментозной нагрузки у беременных, сокращение послеоперационного койко-дня. Таким образом, социально-медицинское значение профилактики и комплексных методов с применением ТЭС заключается в достижении лучших клинических результатов при существенной экономии материальных затрат. Его выполнение технически доступно и не требует дополнительных материальных затрат. Важным является тот факт, что действие ТЭС многонаправленно: улучшается настроение и качество сна, проис-

ходит нормализация гемодинамики беременной, улучшение состояния внутриутробного плода.

Получен хороший эффект при включении ТЭС-терапии в комплексное лечение беременных с ПЭ. У пациенток восстанавливается вегетативная реактивность, улучшаются показатели АД, уменьшаются отеки, отмечается отчетливое седативное действие, нормализация сна и улучшение настроения.

10. Использование математических методов для диагностики и прогнозирования в медико-биологических исследованиях

Прогнозирование возникновения, течения и исхода патологического процесса представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицинской науки, поскольку обеспечивает опережающее значение, позволяющее на основе предвидения наиболее вероятного развития событий предпринимать оптимальные управленческие решения по профилактике болезни, лечению и реабилитации больных. Предсказание поведения сложной биологической системы возможно только на основе использования математических методов.

В акушерской практике используется небольшой набор наиболее значимых симптомов, в то время как менее значимые симптомы не учитываются. Поэтому актуальным направлением повышения эффективности диагностики и оценки риска развития патологических состояний является применение математических методов анализа медико-биологических данных.

Исходя из знаний о процессе диагностики, можно определить условия, при которых диагноз может быть поставлен максимально точно и быстро. Для медицинской практики на первом плане всегда стоят три задачи: диагностика, дифференциальная диагностика и прогнозирование. Поэтому являются актуальными задачи систематизации, создания банка данных клинических показателей и создания способов решения задач диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования слабо диагностируемых заболеваний с помощью математических методов

(Хадарцев А.А., 2006). Анализ литературы показывает, что математический подход к задачам диагностики и прогнозирования позволяет отвлечься от обсуждения конкретных действий врача при том или ином заболевании и перейти к изучению вопросов алгоритмизации диагностического процесса, а также разработать принципы построения диагностических информационных систем и конкретных прикладных программ для реализации диагностических алгоритмов. Поэтому проблема разработки формальных подходов к исследованию слабо структурируемых, многомерных медико-биологических данных с учетом их закономерностей и специфики для решения задач диагностики и прогнозирования конкретных слабо диагностируемых заболеваний в настоящее время является актуальной.

Математические методы в медицине – совокупность методов количественного изучения и анализа состояния и (или) поведения объектов и систем, относящихся к медицине и здравоохранению, позволяют повысить уровень обоснованности научных результатов.

Эволюция методов научно-практического предвидения прогноза заболеваний, их исходов в результате лечения, обусловила развитие самостоятельного направления – прогнозирования в медицине. Доказано, что применение математического анализа в медицине способствует достижению точности получаемых результатов.

Одним из средств повышения эффективности диагностики является автоматизация обработки диагностических данных с использованием компьютерных технологий как средства, позволяющего принять во внимание большое количество диагностических признаков с учетом их индивидуального коэффициента значимости. Каждый диагностический признак можно соотнести с фактором риска: «под понятием фактора риска понимаются те градации (виды, степени) факторов причинного признака, которые оказывают отрицательное достоверное воздействие на уровень результативного признака».

Отдельные факторы риска имеют как отрицательное, так и положительное действие, некоторые являются «управляемыми».

Наиболее распространенным в медицине является способ, разработанный Гублером В.Е. (Янчук С.И., 2004) основанный на применении непараметрических методов статистики и последовательном анализе Вальда.

Табличные методы донозологического прогнозирования (скрининг тесты) созданы и используются в гинекологии и имеют эффективность от 75 до 98%. Но в доступной литературе нами не найдено данных об использовании этих методов для прогнозирования исхода беременности.

В настоящее время *алгебраическая модель конструктивной логики* (АМКЛ) нашла широкое применение в медицине и биологии. АМКЛ является в своей основе моделью интуитивистского исчисления предикатов, отображающей индуктивную часть мышления – формулирование сравнительно небольшого набора кратких выводов из массивов информации большой размерности. Систему можно применять как экспертную систему или средство, согласующее информационные каналы исследуемого объекта и пользователя. АМКЛ предназначено для многофакторного анализа в различных областях знаний, широко используется в медицине и биологии. Наряду с этим АМКЛ можно использовать для построения экспертной системы. АМКЛ в своей основе является моделью интуитивистского исчисления предикатов, отображающей индуктивную часть мышления – формулирование сравнительно небольшого набора кратких выводов из массивов информации большой размерности. С общей точки зрения систему можно применять как средство, согласующее информационные каналы исследуемого объекта и пользователя. С философской точки зрения АМКЛ обеспечивает отыскание в хаосе закономерностей. Теория АМКЛ развивается в различных направлениях и постоянно совершенствуется программное обеспечение, позволяющие существенно снизить трудоемкость разработки экспертных систем, сводя ее к формализованному набору процедур, выполняемых разработанными компьютерными программами (Хадарцев А.А., 2006, 2012).

Стремительное развитие информационных технологий, в частности, прогресс в методах сбора, хранения и обработки данных позволил многим организациям собирать огромные массивы данных, которые необходимо анализировать. Объемы этих данных

настолько велики, что возможностей экспертов уже не хватает, что породило спрос на методы автоматического исследования (анализа) данных, который с каждым годом постоянно увеличивается. «Деревья решений» – один из таких методов автоматического анализа исследуемых данных. Первые идеи создания деревьев решений восходят к работам Ховленда (Hoveland) и Ханта (Hunt) конца 50-х годов XX века. Однако, основополагающей работой, давшей импульс для развития этого направления, явилась книга Ханта (Hunt, E.B.), Мэрина (Marin J.) и Стоуна (Stone, P.J) «Experiments in Induction» (1966 г.). Деревья решений позволяют установить зависимость целевой переменной от независимых (входных) переменных, к этому классу относятся задачи численного прогнозирования (предсказания значений целевой переменной). *Дерево принятия решений* (также могут называться деревьями классификации или регрессионными деревьями) – используется в области статистики и анализа данных для прогнозирующих моделей. В интеллектуальном анализе данных, деревья решений могут быть использованы в качестве математических и вычислительных методов, чтобы помочь описать, классифицировать и обобщить набор данных, которые могут быть записаны следующим образом: $(x, Y) = (x_1, x_2, x_3 \dots x_k, Y)$. Зависимая переменная Y является целевой переменной, которую необходимо проанализировать, классифицировать и обобщить. Вектор x состоит из входных переменных x_1, x_2, x_3 и т. д., которые используются для выполнения этой задачи. Среди прочих методов статистики, метод дерева принятия решений имеет несколько достоинств: прост в понимании и интерпретации, не требует подготовки данных. Метод способен работать как с категориальными, так и с интервальными переменными. Прочие методы работают лишь с теми данными, где присутствует лишь один тип переменных. Например, метод отношений может быть применен только на номинальных переменных, а метод нейронных сетей только на переменных, измеренных по интервальной шкале. Метод хорошо работает даже в том случае, если были нарушены первоначальные предположения, включенные в модель, позволяет оценить модель при помощи статистических тестов (Радзинский В.Е., 2004, 2011). Это дает возможность оценить надежность метода, позволяет работать с большим объемом информации без специальных подготовительных процедур. Данный метод не требует

специального оборудования для работы с большими базами данных.

Используются новые методы обработки материалов исследований живых систем, их *параметров порядка* (Еськов В.М., 2011).

В рамках *теории хаоса и самоорганизации* выделяют различные методы изучения *параметров порядка* любой системы:

- **детерминистский** – метод минимальной реализации для минимизации размерности фазового пространства;
- **стохастический** – традиционные методы и элементы хаотической динамики (нейросетевые технологии – нейронные сети и нейро-ЭВМ);
- **хаотический** – методы анализа параметров *аттракторов* путем сравнения параметров различных кластеров, представляющих *биологические динамические системы* (БДС) в *фазовом пространстве состояний* (ФПС).

К таким кластерам могут относиться одни и те же БДС, но находящиеся в разных экологических условиях или в разных временных режимах, при которых можно произвести сравнение параметров *аттракторов* как минимум для двух кластеров. Однако, возможно сравнение и многих кластеров (трех, четырех и так далее) – это разные возрастные группы больных ПЭ, например, проживающие в условиях северных территорий и средней полосы РФ.

Методы основаны на идентификации объема *аттрактора* в ФПС изначально для одного кластера, и далее – для другого. Затем поэтапно исключаются из расчета отдельные компоненты вектора состояния БДС с одновременным анализом параметров *аттракторов* и сравнением существенных или несущественных изменений в них после такого исключения. Алгоритм такой процедуры основывается на следующих шагах:

1. В программу расчета на ЭВМ поочередно вводятся исходные значения в виде матриц $A_{ij}^p = \{a_{ij}^p\}$ биосистемы, например параметры, по каждому из k кластеров (видов болезни или группам людей). Данные могут вводиться вручную либо из текстового файла; т.е. получаем матрицу состояний для всех p кластеров в m - мерном фазовом пространстве. Здесь i – бегущий

индекс компоненты вектора $i = (1, \dots, m)$ x , а j – номер биообъекта (пациента) ($j = 1, \dots, n$), номер кластера k тоже может изменяться ($k = 1, \dots, p$). Иными словами элемент такой матрицы a_{ij}^k представляет k -й кластер БДС, i -й компонент системы для j -го пациента (группы больных).

2. Производится поочередный расчет координат граней для всех i -х параметров ВСОЖ, для всех j -х пациентов ($j = 1, \dots, n$) из k -го кластера ($k = 1, \dots, p$); в частности, их **длины** (Interval), например, для 2-х кластеров (x и y) будем иметь: $D_i^x = x_{i(max)} - x_{i(min)}$, $D_i^y = y_{i(max)} - y_{i(min)}$, где $x_{i(min)}$, $x_{i(max)}$ – координаты крайних точек, совпадающих с нижней и верхней границей фазовой области. Далее рассчитывается вектор **объемов** (General Value) $V = (V_0, V_1, \dots, V_p)^T$, ограничивающих все p аттракторов, а так же показатели асимметрии (Asymmetry) в виде матриц размерности (P_{xm}) для **стохастического** ($X_1^c = (x_{11}^c, x_{12}^c, \dots, x_{1m}^c) \dots X_p^c = (x_{p1}^c, x_{p2}^c, \dots, x_{pm}^c)$) и **хаотического центров** ($X_1^x = (x_{11}^x, x_{12}^x, \dots, x_{1m}^x) \dots X_p^x = (x_{p1}^x, x_{p2}^x, \dots, x_{pm}^x)$). Здесь $x_{ki}^c = \sum_{j=1}^n x_{kj} / n$ – идентификация *стохастического*

центра *аттракторов*, который находится путем вычисления среднего арифметического $\sum_{j=1}^n x_{kj} / n$ одноименных координат точек,

представляющих проекции конца вектора состояния БДС на каждую из координатных осей. Отметим, что для каждого из всех P кластеров имеем, $X_{ki}^x = x_{i(min)} + D_i^k / 2$ – идентификация *хаотического* центра *аттракторов*, где D_i^k – ширина фазовой области *аттрактора* (размер интервала изменения переменной x) в проекции на i -ую координату.

3. Вводится параметр R , показывающий степень изменения объема аттракторов для k -го кластера до и после уменьшения размерности ФПС. В исходном приближении вычисляем $R = V_0^1 - V_0^2 / V_0^1$. Здесь V_0^1 – общий объем параллелепипеда ($V_0^1 = \prod_{i=1}^m D_i^1$), внутри которого находится 1-й *аттрактор* движения например, ВСОЖ для 1-го кластера данных в m -мерном фазовом пространстве; V_0^2 – объем параллелепипеда ($V_0^2 = \prod_{i=1}^m D_i^2$), внутри которого находится 2-й *аттрактор* движения системы для 2-го кластера данных.

4. После исключения поочередно каждого из компонент вектора X , т.е. x_i для одного и другого кластера, одновременно и поочередно для всех j вычисляются вторые и далее i -е приближения параметра *аттракторов* $R_1 = V_i^1 - V_i^2 / V_i^1$. Таким образом, получаем $R = (R_0, \dots, R_m)$ значений, т.е. векторы размерности $m+1$, по которым можно определить уменьшилась или увеличилась относительная величина *аттракторов* V при изменении размерности ФПС. При уменьшении размеров *аттракторов* V анализируются параметры системы, и на основе их практической неизменности делается заключение о существенной (если параметры существенно меняются), или несущественной (параметры почти неизменны) значимости конкретного x_i компонента системы $X = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$.

При реализации этой процедуры учитывается, что с БДС может что-то произойти (усугубляется патология, реально начнут влиять экофакторы среды обитания и т.д.), если начнут изменяться размеры *аттракторов* ($V=V_G$), или координаты центра *аттрактора*. При этом размеры *аттракторов* (V) могут даже не измениться, но новый *аттрактор* будет другим, его центр в фазовом m -мерном пространстве переместится в другую область ФПС. Эти новые методы оценки динамики поведения системы важны для медицинских исследований.

В результате такого подхода нами было также установлено, что чем больше расстояние между *хаотическим* (геометрическим) и *стохастическим* (среднестатистическим) центрами *аттракторов* в фазовом m -мерном пространстве состояний, тем ярче выражена мера хаотичности в динамике поведения ВСОЖ.

Процедура поэтапного (поочередного) исключения из расчета отдельных компонент системы с одновременным анализом параметров *аттракторов* и сравнением существенных или несущественных изменений в них после такого исключения позволила выявить те признаки, существенно влияющие на показатели расчетных параметров *аттракторов*.

Таким образом, данный метод и программный продукт позволяют проводить объективную диагностику различий между динамикой *стохастического* поведения БДС и их *хаотической* динамикой, а также проводить выявление значимых признаков, существенно влияющих на параметры *аттракторов*.

В аналитических расчетах использовалась *алгебраическая модель конструктивной логики* (АМКЛ). При этом брались массивы $X[1...m, 1...n]$, $Y[1...m, 1...l]$ вещественных чисел (в частности целых) и строка-цель $Y[0...l]$ целых чисел (в частности булевых 0 и 1), указывающие для каждого столбца $Y[1...m]$ классы эквивалентности Y^σ , в частности Z , которые кодируются, например, как 0 или 1, относительно которых далее будут вычисляться модели. Строки X , Y упорядочены естественным образом, например, по времени (т.е. в частности $i=t$).

В алгоритме использовались следующие основные блоки:

I. Вычисление квантованного на $\sigma = 0, 1, \dots$ классов эквивалентности массивов Y и Z .

II. Вычисление импликаций $K_i = x_{j1}^0 \& x_{j2}^0 \& \dots x_{jr}^0 = Z$, где x^0 – область определения для K и $\supset$ – импликация («если... , то...»).

III. Минимизация покрытия всех строк i и вычисление АМКЛ.

IV. Вычисление контекста АМКЛ.

V. Распознавание принадлежности новой строки $m + 1$ к одному из классов Z .

ГЛАВА IV

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КОРРЕКЦИИ ИСХОДА РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Проведено изучение показателей у 870 женщин, для установления эффективности системы прогнозирования и коррекции исхода родов при преэклампсии

1. Результаты выявления предикторов ПЭ и их значимость во время беременности

При первом знакомстве врача акушера-гинеколога и пациентки используются все анамнестические, клинико-лабораторные данные для выявления факторов риска развития ПЭ и осложнений беременности. Нами была разработана специальная «Анкета беременной» для выборки, учета и внесения основных данных пациенток в компьютерную программу прогнозирования для обработки статистическим методом «Деревья классификации» и АМКЛ. В анкете учитывались только основные данные предрасполагающие к развитию ПЭ: возраст, социальные данные, антропометрические характеристики, паритет, осложнения беременности, соматические заболевания и клинико-лабораторные данные. Этапы построения программы прогнозирования ПЭ представлены на рис. 5.

С помощью использованных нами статистических методов (логистическая регрессия, «деревья решений») выявлены наиболее значимые предикторы ПЭ в I триместре, представленные на рис. 6.

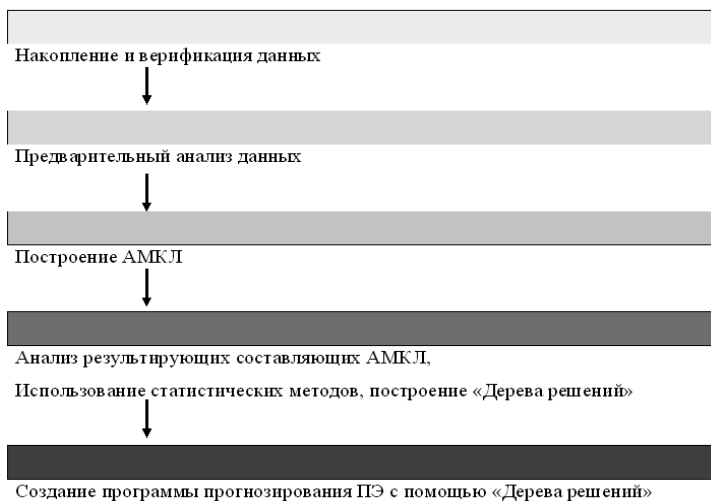


Рис. 5. Этапы построения программы прогнозирования ПЭ

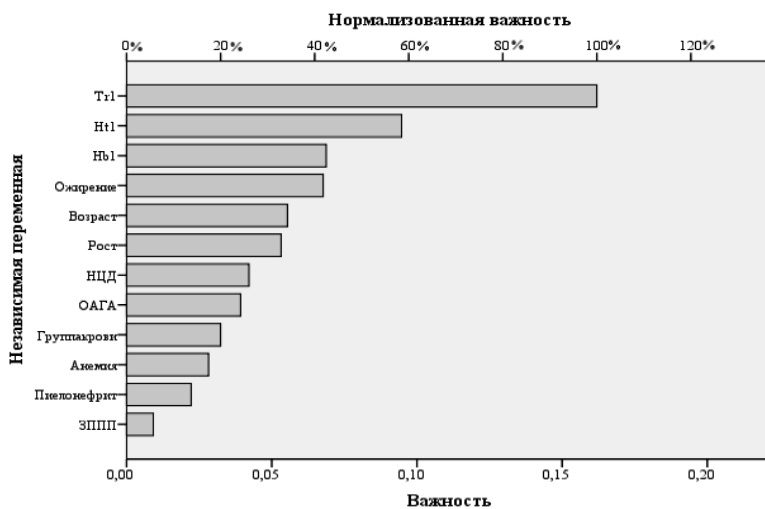


Рис. 6. Важность предикторов для развития ПЭ в I триместре беременности

На рис. 6 перечислены предикторы развития ПЭ по наибольшей степени значимости в развитии ПЭ и выражены в данной программе в % нормализованной важности, в числе важных – количество тромбоцитов 100% к общему числу исследуемых данных (тромбоцитов). В программе наиболее значимые независимые переменные вычисляются в процентах к общему числу исследуемых данных: после минимизации многочисленных данных наиболее важными обозначены 12 из 51. Полученные в результате статистической обработки исследуемых данных предикторы представлены в табл. 10.

Таблица 10

Важность независимых переменных

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
Tr1	.162	100.0%
Ht1	.095	58.5%
Hb1	.069	42.4%
Ожирение	.068	41.8%
Возраст	.055	34.2%
Рост	.053	32.9%
НЦД	.042	26.0%
ОАГА	.039	24.2%
Группа крови	.032	20.0%
Анемия	.028	17.4%
Пиелонефрит	.022	13.7%
ЗППП	.009	5.7%

Согласно результатам статистической обработки предикторами развития преэклампсии являются тромбоциты, гематокрит, гемоглобин в I триместре гестации, ожирение, возраст, рост, НЦД, ОАГА, группа крови, анемия, пиелонефрит, ЗППП.

Использованная программа прогнозирования на основании выявленных предикторов точно классифицирует прогноз возникновения ПЭ. В результате выполненной работы получены коэффициенты предикторов ПЭ, которые можно использовать

для прогнозирования возникновения преэклампсии во время беременности. Прогноз развития преэклампсии в I триместре при использовании выявленных предикторов составляет 97,3%. Данные представлены в табл. 11.

Таблица 11

Классификация предсказания случаев возникновения ПЭ программой

Наблюдаемые	Предсказанное		
	нет	ПЭ	Процент корректных
нет	751	6	99.2%
ПЭ	3	110	97.3%
Общий процент	86.7%	13.3%	99.0%

Из 870 пациенток программа выделила здоровых – не угрожаемых по ПЭ – 754, угрожаемых по возникновению ПЭ – 116. К исходу беременности ПЭ возникла у 113 женщин, в конце беременности ПЭ возникла у 113 женщин, программа предсказала 110 ПЭ, процент точности предсказания ПЭ 97,3%.

Параллельно для оценки результатов качества классификации предикторов ПЭ проведено в АМКЛ выявление наиболее значимых диагностических показателей крови (выраженных в средних единицах «мощности»), проведено ранжирование и минимизация всего массива чисел с последующим обобщением кластера меньших мощностей к большим. В результате тестирования программы прогнозирования ПЭ был сделан вывод, что «Деревья решений» лучше распознает класс угрожаемых по развитию ПЭ – 97,3% по сравнению с 50% в АМКЛ. Результаты качества классификации исходных данных пациенток, предложенным методом «Деревья классификации», в отличие от экспертной системы АМКЛ, значительно лучше и составляют 97,3%, а по АМКЛ они в два раза меньше и равны 50% правильно классифицированных данных. Экспертная система АМКЛ, предложенная В.А. Хромушиным (2006) может быть использо-

вана для принятия решения о вероятности возникновения ПЭ, как с использованием экспертной системы, так и с использованием модели прогнозирования ПЭ статистическим методом. Поскольку база данных была собрана в Excel, то и программа разработана в этой же среде. Результаты работы в данной программе представляются в виде вероятности наступления того или иного события (ПЭ, кесарево сечение, гипотрофия плода). Поскольку исходные данные и результаты обработки сохраняются в единой базе данных, в дальнейшем доступ к ретроспективным данным существенно облегчается. Результаты обработки исходных данных всех пациенток, взятых из базы данных, которые позволяют судить о качестве прогнозирования ПЭ, представлены графически с помощью ROC-кривой на рис. 7.

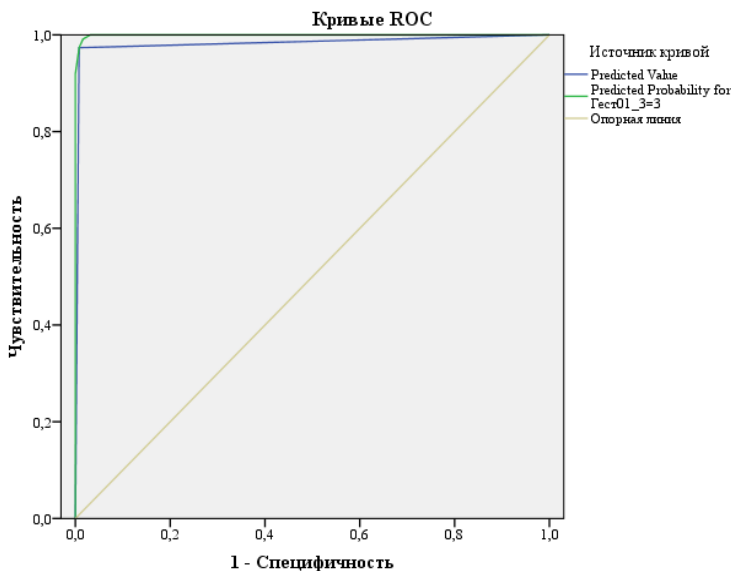


Рис. 7. Качество прогнозирования ПЭ

Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображено линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональю). Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точ-

ным является прогнозирование результатов теста. Качество полученного решающего алгоритма показано площадью под кривой (табл. 12).

Таблица 12

Площадь под кривой

Тестовая переменная	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Прогноз ПЭ	,983	,009	,000	,965	1,000
вероятность ПЭ	,999	,000	,000	,999	1,000

Индикатором качества прогноза ПЭ служит площадь под кривой ROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования равно 1.

Программа прогнозирования ПЭ позволила в данном исследовании обработать не только ретроспективные данные, но и текущие: вводить новые данные клинико-лабораторных показателей на протяжении всего периода гестации. Компьютеризированная система исследования облегчает обработку материала, позволяет архивировать полученные результаты, сокращает время для диагностики и принятия своевременных решений.

Разработанная нами специальная «Анкета беременной» помогает выявить группу риска по возникновению ПЭ в женской консультации и своевременно назначить профилактические мероприятия. В дальнейшем статистические методы обработки клинических данных позволяют выявить предикторы ПЭ. Применяемые нами математические методы адаптированы к одной из важнейших задач акушерства и гинекологии – прогнозу возникновения ПЭ.

2. Эффективность сочетанной немедикаментозной профилактики преэклампсии

Согласно выявленным с помощью «Дерева решений» предикторам ПЭ сформирована группа риска по развитию ПЭ (n=65). Этим пациенткам в I триместре в сроке 16–17 нед. проводилась сочетанная немедикаментозная профилактика: первый курс ТЭС-терапии 10 дней по 20 мин ежедневно в сочетании с Омега-3 ПНЖК в дозировке 500 мг в сутки 10 дней. Согласно результатам УЗ-доплерографии в группе беременных, получавших в I триместре новую комплексную немедикаментозную профилактику (n=65), нет нарушений гемодинамики у 24-х, у 41 выявлены нарушения гемодинамики в МА и назначен второй курс сочетанной профилактики в 21-24 нед. ТЭС-терапией 10 дней по 20 мин ежедневно в сочетании с Омега-3 ПНЖК в дозировке 500 мг в сутки 20 дней. Перед началом проведения курса сочетанной профилактики с пациентками беседовал перинатальный психолог, разъяснялся основной механизм действия процедур ТЭС-терапии. Пациентки получали информацию о возможных ощущениях: покалывание, давление, мерцание в глазах, лёгкий металлический привкус в полости рта. Пояснялось, что описанные ощущения кратковременны, являются предусмотренными и опасности не представляют. Во время сеанса электростимуляции чаще всего наступал сон. Именно такая реакция на лечебное воздействие оптимальна и косвенно подтверждает правильность выбранного режима лечения. Пациентки отмечали отчетливое седативное действие ТЭС в виде нормализации сна и улучшения настроения. Часть из них (15 беременных) в момент электростимуляции или сразу после нее сообщали о наступлении «просветления в голове», появлении «необыкновенной легкости», отсутствии тревоги. Подобные изменения можно связать с влиянием пептидов-модуляторов настроения и чувства комфорта (эндорфины, вазопрессин, меланостатин, тиролиберин). Именно они связаны с генерацией положительных эмоций и всех форм удовлетворения в ЦНС. Нормализация психического состояния беременных способствовала уменьшению выраженности нарушений вегетативной регуляции. Уменьше-

ние отеков отмечалось со 2-го дня лечения, а к 5-му дню их отсутствие констатировано у 81% пациентки ($p < 0,005$). Снижение показателей АД в случаях гипертензивного синдрома проявлялось с первого сеанса ТЭС и сохранялось 5–6 часов, а после 4-го сеанса наступала стабилизация АД на нормальном уровне. Полученный эффект сохранялся при последующих сеансах. Применение сочетанного немедикаментозного метода профилактики обеспечило положительные изменения гемодинамики пациенток в виде снижения АД, что подтверждает адекватную реакцию сосудистой системы на центральную регуляцию. Не отрицая эффективности применявшихся гипотензивных, спазмолитических и седативных средств, надо признать достоверными положительные улучшения показателей АД на фоне применения ТЭС-терапии ($p < 0,005$). Очевидно, что стабилизация механизмов сосудистой регуляции явилась следствием нормализующего действия эндогенных опиоидных пептидов на работу сосудодвигательного центра вентро-латеральной части продолговатого мозга. Наличие данного эффекта связано с уменьшением возмущающих сосудистых рефлексов. Также необходимо учитывать непосредственное позитивное влияние ТЭС на стабилизацию центральных механизмов сосудистой регуляции, связанных с модуляцией регуляторных систем стволовых структур мозга. Клиническим проявлением этого эффекта стала долгосрочная нормализация артериального давления. ТЭС-терапия через воздействие нейрохимических механизмов обеспечивает так же коррекцию эмоциональных, вегетативных и гемодинамических нарушений. Широкий спектр клинко-фармакологических эффектов (улучшения реологических свойств крови и ее микроциркуляции, регуляции тонуса сосудов, обеспечения выработки противовоспалительных простагландинов, предупреждения повреждения эндотелия и развития эндотелиальной дисфункции) и безопасность применения Омега-3 ПНЖК – позволяет эффективно применять их у здоровых беременных для обеспечения нормального течения беременности, и для своевременной сочетанной немедикаментозной профилактики ПЭ.

Омега-3 ПНЖК являются *синтоксином* – веществом, позволяющим организму женщины сосуществовать с эндогенным

стрессом (беременностью), накопление которых в межмембранных структурах мозга усиливает ответную реакцию клеток. ТЭС-терапия, усиливая выработку опиоидных пептидов, увеличивая концентрацию серотонина, ацетилхолина, бета-эндорфинов, запускает адаптивную программу синтоксического типа. В результате сочетанного влияния осуществляется взаимопотенцирование и новое синергичное действие ПНЖК и ТЭС на организм беременной.

Тяжелых форм ПЭ, СЗРП, ПН у беременных после проведения сочетанной немедикаментозной профилактики по предложенной новой методике не было. При проведении своевременной немедикаментозной профилактики отмечается положительный психоэмоциональный эффект, уменьшается фармакологическая нагрузка на организм беременной и плода, что обеспечило сокращение сроков лечения и, как следствие, экономию материальных затрат.

3. Результаты сравнительной характеристики Профилактических мероприятий в группе риска

Всем беременным в сроке 21-24 недели проводилась УЗ оценка гемодинамики в маточных артериях, при этом учитывалось, что бассейн маточных артерий является частью системы кровообращения организма в целом и причины нарушения кровотока в МА связаны с явлениями дезадаптации материнского организма при развивающейся беременности.

При ПЭ первично нарушается маточно-плацентарная гемодинамика и доплерометрия позволяет выявить плацентарную недостаточность на основании появления патологических кривых в МА во II триместре беременности, особенно в 21-26 нед. (Новикова Е.И., 2006). Однако при нарушении маточно-плацентарного кровотока во II триместре беременности с последующей его нормализацией после 25 нед. в этой группе у беременных риск развития ПЭ такой же, как и при отсутствии нарушений кровотока (Радзинский В.Е., 2011).

195 пациенток с нарушениями в МА, учитывая проведенную профилактику, разделены на 3 группы: в I группе у 57 бе-

ременных профилактика не проводилась, во II группе у 97 беременных профилактика ПЭ проводилась лекарственными препаратами согласно принятым стандартам, в III группе у 41 беременной проводилась новая методика сочетанной немедикаментозной профилактики ПЭ. После проведенной профилактики ПЭ различными методами, пациенткам с нарушением гемодинамики в МА была произведена контрольная УЗ-доплерометрия в сроке 21-24 нед. Показатели гемодинамики в МА до и после профилактики представлена в табл. 13.

Таблица 13

Показатели гемодинамики в МА

Показатели гемодинамики до профилактики						
Группы	I группа (n=57)		II группа (n=97)		III группа (n=41)	
Степень нарушения кровотока	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 а	55	91,7	92	94,8	39	98,0
1 б	1	1,6	2	2,1	1	3,0
2	0	0,0	2	2,1	0	0,0
С дикротической выемкой	4	6,7	4	4,1	0	0,0
Показатели гемодинамики после профилактики						
Группы	I группа (n=57)		II группа (n=97)		III группа (n=41)	
Степень нарушения кровотока	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 а	54	90,0	69	71,1	0	0,0
1 б	1	1,7	9	9,3	1	2,5
2	0	0,0	3	3,1	0	0,0
С дикротической выемкой	4	6,7	2	2,1	0	0,0

При сравнении показателей доплерометрии маточных сосудов в динамике у пациенток I группы без профилактики ПЭ, степень нарушения кровотока не изменилась. Во II группе после проведенной стандартной профилактики ПЭ уменьшилась доля нарушений 1а степени: до профилактики – 94,8%, после –

71,1%. В III группе показатели гемодинамики в МА улучшились на 98%. При оценке влияния проведенной терапии, кроме показателей гемодинамики, рассматривались исход беременности и родов, данные представлены в табл. 14.

Таблица 14

Влияние профилактики ПЭ на течение беременности и родов

Группы	I группа (n= 57)		II группа (n= 97)		III группа (n= 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СЗРП	53	88,3 %	23	23,7 %	0	0 %
ПН	40	66,7 %	54	55,7 %	11	28 %
Гипоксия плода	11	18,3 %	14	14,4 %	0	0 %
ПЭ	41	68,3 %	28	28,9 %	5	13 %
легкой степени	10	24,4 %	7	7,2 %	5	13 %
средней степени	23	56,1 %	18	18,6 %	0	0 %
тяжелой степени	8	19,5 %	3	3,1 %	0	0 %
Самостоятельные	25	41,7 %	56	57,7 %	31	78 %
Оперативные	35	58,3 %	44	45,4 %	9	23 %
Срочные	25	41,7 %	68	70,1 %	37	93 %
Преждевременные	35	58,3 %	18	18,6 %	3	8 %
Запоздалые	0	0,0 %	3	3,1 %	0	0 %

Важным фактором при патологическом течении беременности у женщин с ПЭ является развитие ПН и формирование СЗРП, преждевременные роды и досрочное оперативное родоразрешение.

В I группе, где не проводилась профилактика, отмечается наибольшая частота СЗРП – у 88,3%, ПЭ развилась у 68,3% наблюдаемых, преждевременных родов и досрочного оперативного родоразрешения из-за нарастание тяжести ПЭ у 58,3% женщин I группы, чем во II и III группе, где проводилась профилактика.

Во II группе исследуемых, где проводилась стандартная профилактика, частота развития гипотрофии плода составила 23,7%, это в 3,5 раза меньше, чем в I группе, где профилактика не проводилась, а частота развития ПЭ в этой группе 28,9% – в

2,5 раза меньше и преждевременных родов 18,6% – в 3 раза меньше, чем у беременных без профилактики ПЭ. Таким образом, наименьшая доля ПЭ приходится на женщин, получавших профилактику.

В III группе женщин, получавших сочетанную немедикаментозную профилактику – нет тяжелых форм, в отличие от I группы, в которой на долю тяжелых форм приходится 19,5%. В III группе в 2 раза меньше досрочных оперативных родоразрешений, чем во II группе, в 2 раза меньше ПН, нет гипотрофии и гипоксии плода, в отличие от II группы, где гипоксии плода – 14,4%, СЗРП – 23, 7%, процент развития ПЭ в 2,5 раза меньше, чем во II группе и в 5 раз меньше, чем в I группе, где профилактика не проводилась.

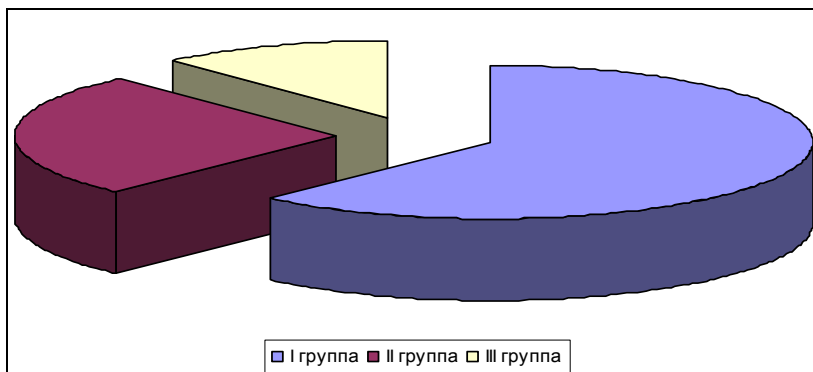


Рис. 8. Частота развития ПЭ

Таким образом, применение профилактических мероприятий является необходимостью для предотвращения возникновения и развития тяжелых форм ПЭ. Использование новой сочетанной немедикаментозной профилактики ПЭ имеет преимущество перед стандартной медикаментозной профилактикой. Анализ состояния новорожденных подтверждает эту необходимость, потому что все новорожденные III группы женщин были оценены по шкале Апгар 8-9 баллов, средний вес и рост новорожденных в пределах стандартных норм (отражены на рис. 9, 10).



Рис. 9. Средний вес новорожденных



Рис. 10. Средний рост новорожденных

Средняя масса новорожденного в III группе составила $3433,50 \pm 51,63$ г, значительно меньший вес в I группе со средней массой новорожденного $2127,55 \pm 106,55$ г.

В III группе средний рост – $52,19 \pm 0,34$ см, в I группе средний рост – $45,74 \pm 0,75$ см. Во II группе, получавшей стандартную лекарственную профилактику, средний рост – $51,14 \pm 0,47$ см.

В процессе исследования было рассмотрено наличие возможных изменений в клинических анализах до и после профилактики, эффективность профилактики изучалась по динамике изменений показателей крови. Из 15-ти мониторируемых параметров крови: билирубин, общий белок, креатинин, глюкоза, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ПТИ, фибриноген, гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, СОЭ, гематокрит, тромбоциты, были установлены наиболее важные, имеющие существенную значимость в диагностике различий между выборками женщин с ПЭ с различными клиническими вариантами течения и условно здоровыми женщинами. Изменение показателей крови по группам (общий анализ крови, биохимический анализ крови) в динамике представлены на рис. 11–16.

Среднее значение показателей периферической крови в 16 – 17 недель (21–24 нед.) в I группе: лейкоциты (109/л): $7,12 \pm 0,23$ ($10,3 \pm 0,35$); эритроциты (1012/л): $4,04 \pm 0,06$ ($4,21 \pm 0,08$); гемоглобин (г/л): $124,77 \pm 1,43$ ($118,16 \pm 2,02$); гематокрит (%): $34,29 \pm 0,35$ ($36,88 \pm 0,55$); тромбоциты (109/л): $253,65 \pm 7,35$ ($224,42 \pm 6,35$); СОЭ (мм/ч): $15,41 \pm 1,1$ ($31,58 \pm 1,3$).

Во II группе: лейкоциты (109/л): $8,25 \pm 0,22$ ($10,24 \pm 0,24$); эритроциты (1012/л): $4,03 \pm 0,05$ ($4,17 \pm 0,05$); гемоглобин (г/л): $123,88 \pm 1,19$ ($114,93 \pm 1,25$); гематокрит (%): $35,34 \pm 0,35$ ($34,65 \pm 0,34$); тромбоциты (109/л): $238,5 \pm 4,42$ ($229,91 \pm 4,44$); СОЭ (мм/ч): $17,65 \pm 0,9$ ($31,65 \pm 1,02$);

В III группе: лейкоциты (109/л): $7,74 \pm 0,35$ ($8,82 \pm 0,43$); эритроциты (1012/л): $3,96 \pm 0,09$ ($3,93 \pm 0,75$); гемоглобин (г/л): $126,1 \pm 1,54$ ($120,1 \pm 2$); гематокрит (%): $36,9 \pm 0,47$ ($36,36 \pm 0,6$); тромбоциты (109/л): $236,83 \pm 5,13$ ($232,32 \pm 4,89$); СОЭ (мм/ч): $14 \pm 1,68$ ($23,78 \pm 2,02$);

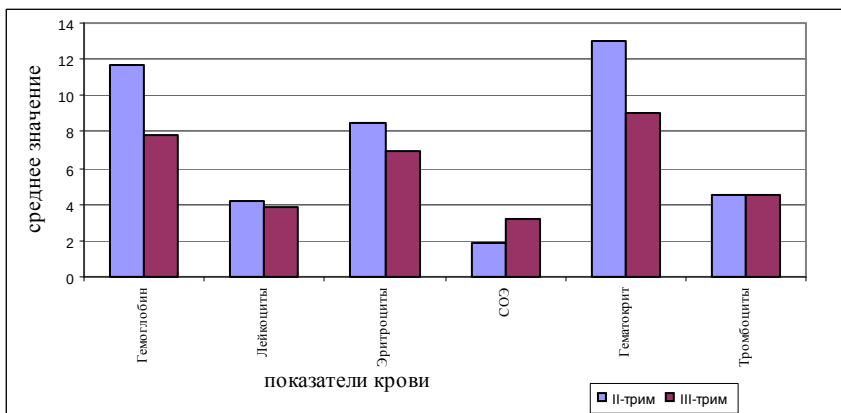


Рис. 11. Показатели общего анализа крови пациенток без профилактики ПЭ

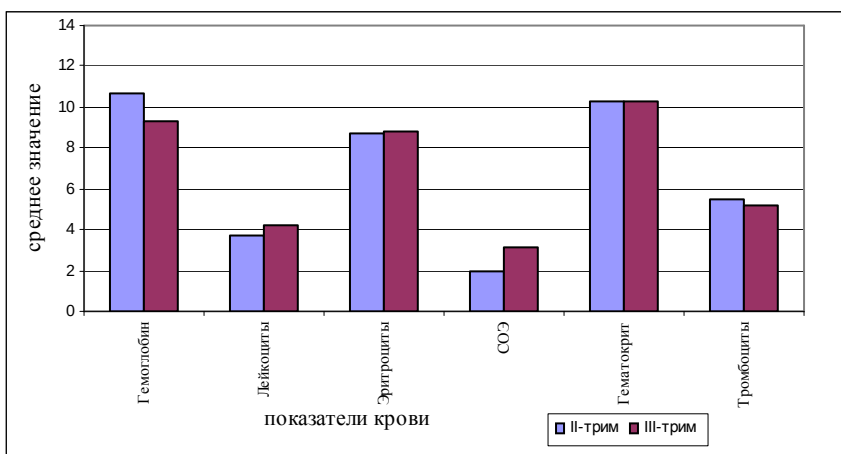


Рис. 12. Показатели общего анализа крови пациенток, получавших стандартную медикаментозную профилактику ПЭ

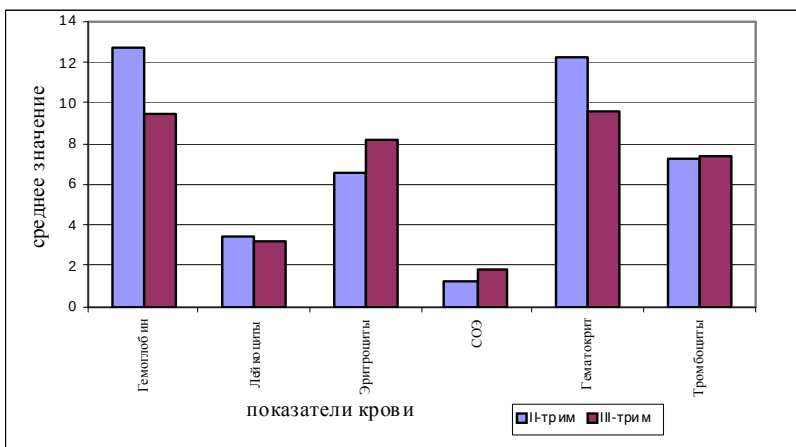


Рис. 13. Показатели общего анализа крови пациенток, при применении нового сочетанного немедикаментозного метода профилактики

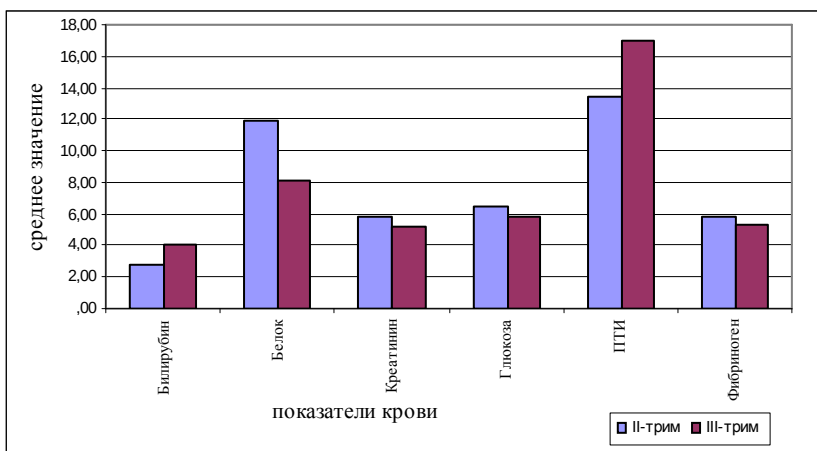


Рис. 14. Биохимические показатели крови пациенток без профилактики ПЭ

При сравнении общего анализа крови в сроке 16–17 нед. и 21–24 нед. произошли изменения: в I группе выросли показатели лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ, гематокрита, а уровень гемоглобина, тромбоцитов снизился, что говорит о возможном возникновении ПЭ в этой группе без профилактических мероприятий. Применение стандартной не медикаментозной профилактики во II группе значимо повлияло на изменение показателей – лейкоцитов, СОЭ ($p < 0,001$). Уровень этих показателей снизился при применении стандартной профилактики. В III группе показатель СОЭ – вырос ($p < 0,001$) и существенно снизились показатели гемоглобина и гематокрита ($p < 0,05$).

Среднее значение биохимических показателей крови в 16–17 недель (21–24 недели) в I группе: билирубин (мкмоль/л): $10,9 \pm 0,5$ ($15,35 \pm 0,5$); общий белок (г/л): $69,29 \pm 0,75$ ($58,45 \pm 0,96$); креатинин (мкмоль/л): $66,24 \pm 1,54$ ($74,45 \pm 1,85$); глюкоза (ммоль/л): $4,3 \pm 0,09$ ($4,71 \pm 0,11$); ПТИ (%): $92,42 \pm 0,92$ ($103,65 \pm 0,81$); фибриноген (г/л): $3,97 \pm 0,09$ ($4,86 \pm 0,12$);

Во II группе: билирубин (мкмоль/л): $11,36 \pm 0,45$ ($12,8 \pm 0,42$); общий белок (г/л): $70,39 \pm 0,53$ ($62,84 \pm 0,51$); креатинин (мкмоль/л): $72,4 \pm 1,13$ ($73,3 \pm 0,92$); глюкоза (ммоль/л): $4,41 \pm 0,08$ ($4,46 \pm 0,08$); ПТИ (%): $96,68 \pm 0,81$ ($99,57 \pm 0,74$); фибриноген (г/л): $3,74 \pm 0,08$ ($4,56 \pm 0,08$);

В III группе: билирубин (мкмоль/л): $16,06 \pm 0,28$ ($15,07 \pm 0,56$); общий белок (г/л): $67,88 \pm 0,74$ ($66,06 \pm 0,77$); креатинин (мкмоль/л): $77,84 \pm 2,69$ ($69,81 \pm 2,02$); глюкоза (ммоль/л): $4,75 \pm 0,09$ ($4,28 \pm 0,09$); ПТИ (%): $84,96 \pm 0,61$ ($89,23 \pm 0,98$); фибриноген (г/л): $3,64 \pm 0,12$ ($4,17 \pm 0,11$);

При сравнении биохимического анализа крови в сроке 16–17 нед. и 21–24 нед. произошли изменения: в I ($n=57$) группе выросли показатели билирубина, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, мочевины, ПТИ, фибриногена, а уровень белка – снизился, что говорит о возможном возникновении ПЭ в этой группе без профилактических мероприятий. Применение стандартной немедикаментозной профилактики во II группе значимо повлияло на изменение показателей – общего белка, фибриногена, ($p < 0,001$). Уровень этих показателей снизился при применении стандартной профилактики. В III группе значимо снизился показатель глюкозы, а показатели ПТИ, фибриногена – вырос, $p < 0,001$ и сущест-

венно снизились показатели билирубина, креатинина, АСТ ($p < 0,05$).

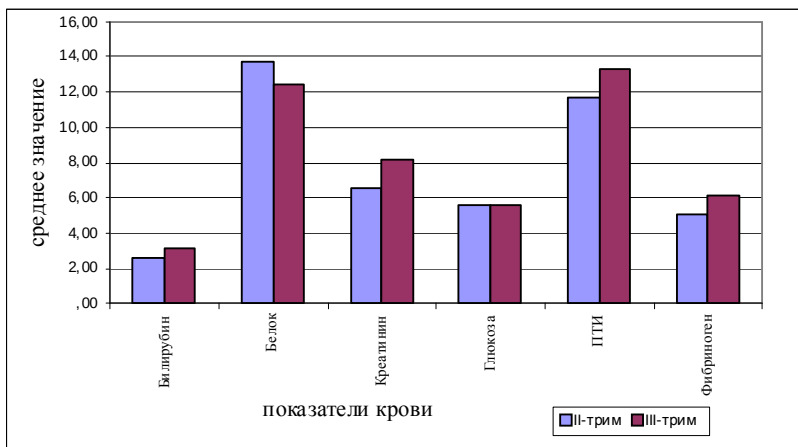


Рис. 15. Биохимические показатели крови пациенток, получавших стандартную медикаментозную профилактику ПЭ

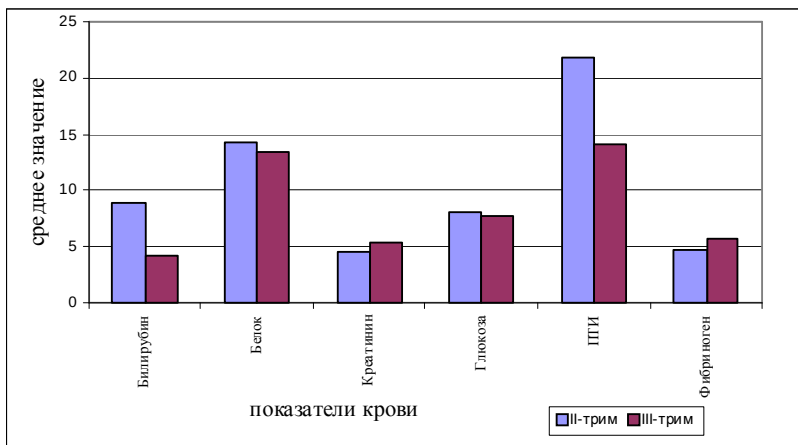


Рис. 16. Биохимические показатели крови пациенток, при применении нового сочетанного немедикаментозного метода профилактики ПЭ

Наиболее значимыми во всех расчетах при ПЭ оказались такие показатели, как фибриноген, общий белок и СОЭ, что свидетельствует о ранних и стойких нарушениях белкового обмена и системы гемокоагуляции. Это соответствует имеющимся сведениям об увеличении вероятности развития коагулопатии потребления (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Эти результаты подтверждают также признаки активации кататоксических программ адаптации при ПЭ.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования были объединены анамнестические, клинические и лабораторные данные в рамках разработанной регрессионной модели с использованием так называемого «Дерева решений». При этом определены симптомы предшествующие ПЭ: гематологические, соматические, антропометрические. Это позволило предложить специальную «Анкету беременной». Для выявления эффективности различных способов профилактики ПЭ использована алгебраическая модель конструктивной логики, подтвердившая значимость профилактических мероприятий. Важным предиктором оказались симптомы нарушения гемодинамики полученные при помощи информативной ультразвуковой доплерографии. Полученные данные позволили разработать алгоритм сочетанной немедикаментозной профилактики ПЭ, позволившей предупредить возникновение гипотрофии, гипоксии плода, уменьшению числа осложнений в родах и оперативных вмешательств при них (рис. 17).

В алгоритме предусмотрен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, осуществляемых в два не медикаментозных курса (в 16–17 и в 21–24 нед.) и определены показания к подключению медикаментозной профилактики, определяемые наличием изменений в гемодинамике МА.

При выявлении предикторов ПЭ в первую явку пациентки к врачу женской консультации и, отнеся женщину в группу риска по возникновению ПЭ, назначается первичная профилактика ПЭ. Первичная профилактика заключается в проведении ТЭС-терапии в течение 10 дней по 20 мин ежедневно в сочетании с Омега-3 ПНЖК в дозировке 500 мг в сутки утром 10 дней в 16–17 нед.

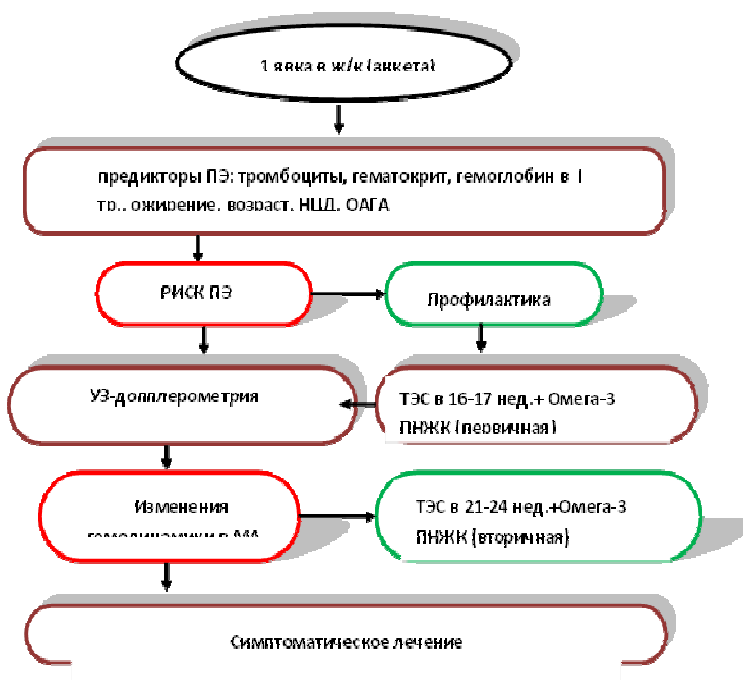


Рис. 17. Алгоритм ведения беременных группы риска возникновения ПЭ

Во II триместре при наличии изменений в МА при скрининговой УЗ-доплерометрии назначается вторичная профилактика развития ПЭ. Вторичная профилактика проводится в 21-24 нед. после УЗ-доплерографии: ТЭС-терапия 10 дней по 20 мин ежедневно в сочетании с Омега-3 ПНЖК в дозировке 500 мг в сутки утром 20 дней. Прием Омега – 3 ПНЖК утром за 2-3 часа перед началом процедур ТЭС-терапии.

ГЛАВА V

ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ

В исследовании Ю.В. Карасевой (2005) установлены изменения антиоксидантных, обменных, антисвертывающих и психонейроиммунологических параметров, обосновывающих возможность проведения оценки психонейроиммунологических механизмов крови в диагностике нарушенного менструального цикла, плацентарной дисфункции и развитии климактерического синдрома, а также возможность слежения за лечением этих патологических процессов.

Одним из наиболее важных факторов нарушения репродуктивного цикла является возникновение *эмоционального стресса*, который через гипоталамические структуры запускает КПА, приводящие к нарушению взаимодействия организма матери и плода. Реальной основой воспроизведения и изучения, различных по своей биологической модальности, качеству, степени выраженности и знаку эмоциональных состояний служат современные теоретические представления о психологической и нейрофизиологической сущности эмоций, их важной роли в организации поведения и воспроизведения.

Поскольку эмоции, с одной стороны, являются субъективными переживаниями индивидуума, а с другой – функцией нервной системы, перспективность исследований психофизиологических основ эмоционально-стрессовых реакций тесно связана с разработкой комплексного подхода к их анализу с широким использованием методических возможностей психонейроиммунологических, обменных процессов биологически активных аминов, состояния антиоксидантной и противосвертывающей систем крови. Весьма плодотворным, как в построении общих концепций *эмоционального стресса*, так и разработке различных физиологических и патологических моделей эмоцио-

нально-стрессовых реакций, оказался интегративный подход к исследованию нарушения репродуктивной системы. Данный механизм предусматривает необходимость оценки отдельных психонейроиммунологических, вегетативных, коагуляционных и других проявлений эмоциональных реакций в репродуктивных процессах. Показано, что при чрезмерном эмоциональном напряжении, в до репродуктивный период, в результате срыва нейрофизиологических механизмов происходит стойкое доминирование КПА, результатом которого является нарушение психической и психосоматической функции с изменением репродуктивного механизма.

Высокий филогенетический уровень структурно-функциональной организации головного мозга человека, отражающийся в прогрессивном развитии определенных образований мозга по сравнению с животными, в первую очередь, проявляется в количественном и качественном развитии коры больших полушарий и особенно лобных долей, усложнении и организации новых рецепторно-корковых, корково-подкорковых и межкорковых связей, обеспечивающих качественно новую и более совершенную интегративную деятельность мозга, а также в более тонком дифференцировании и значительном усложнении citoархитектонической структуры гипоталамуса мозжечка и других образований мозга и внутримозговых связей позволяет изучать у женщин закономерности функций центральной нервной системы, эмоций и соматовисцеральной патологии (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 2001; Хаитов Р.М. и соавт, 1997, 2001; Судаков К.В., 2002; Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Еськов В.М., 2010).

Таким образом, изучение психонейроиммунологического статуса по экспериментальным и экспириентальным методикам повышает качество диагностики *плацентарной дисфункции*, способствует оценке эффективности лечения этого патологического процесса.

Изучение психонейроиммунологических адаптивных механизмов у женщин в процессе репродуктивного цикла, а также в процессе беременности и *плацентарной дисфункции* находят свое клиническое выражение в психосоматических изменениях, являющихся одной из наиболее важных в современной медицинской науке. Наряду с традиционным изучением психофизио-

логических изменений при беременности методами экспериментального тестирования уровня тревожности (по Спилбергеру, Тейлору), показало повышенную эмоциональную нагрузку в процессе гестации (Бодров В.А., 1995; Северный А.А. и соавт., 1995; Хорни К., 2002), но в настоящее время все большее значение приобретают исследования, посвященные глубинным аспектам психогенной патологии, выявляемой *экспериментальными методами*.

Расширение теоретических представлений о патогенетических механизмах психофизиологических изменений при *плацентарной дисфункции*, как механизмах дизадаптации, является базисом для разработки новых научно обоснованных подходов к их коррекции, особенно значимы эмоционально-стрессовые воздействия в период становления личности будущей матери. Изучение психосоматических взаимосвязей должно опираться на знание основных закономерностей функционирования личности и организма. Психосоматические взаимоотношения станут доступными только после освоения основ учения о личности, психогении, *эмоциональном стрессе* и нейродистрофическом процессе. Исходя из этого, психосоматическое заболевание является физиологическим выражением хронического или периодически повторяющегося эмоционального напряжения, как проявления глубокого личностного конфликта и различной степени его подавления и вытеснения (Alexandr F., 1964), что было выявлено у больных с *плацентарной дисфункцией* проективными методами исследования (техники кататимного переживания образов и использование имажинаций методом эриксоновского гипноза).

Изучение психосоматических отношений при *плацентарной дисфункции* возможно только при мультидисциплинарном подходе, включающем методы психофизиологического анализа в сочетании с исследованием физиологических процессов, например состояния психонейроиммунологических, обменных, антиокислительных и противосвёртывающих потенциалов крови. При этом возникают многочисленные трудности, связанные с отсутствием общепринятой психологической терминологии, единой оценкой результатов психофизиологического и вегетативного обследования.

При изучении механизмов, обуславливающих возникновение и развитие состояний, психоэмоциональному напряжению и невротическим расстройствам, нами показана роль процессов перекисного окисления липидов и противосвёртывающего потенциала крови в сложном комплексе адаптационных реакций организма женщины в процессе гестации. Активация перекисного окисления липидов с одновременной депрессией противосвёртывающих механизмов крови, является компонентом *эмоционального стресса*, который выполняет функцию моста, переброшенного между психическими и соматическими явлениями (Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., 2010). При этом нарушается плацентарное кровообращение с последующим снижением выработки плацентарных белков, в результате чего организм беременной не способен включать СПА, а реципрокно активирующиеся КПА усиливают процессы перекисного окисления липидов с дальнейшей депрессией противосвертывающих механизмов крови. Активация процессов перекисного окисления липидов сопровождается дестабилизацией мембран, что обуславливает нарушение функции многих клеток, в том числе и клеток центральной нервной системы. При значительном усилении процессов перекисного окисления липидов изменяется активность калиево-натриевой аденозинтрифосфатазы, что сопровождается накоплением ионов натрия и кальция в нейронах с их последующей деполяризацией (Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Гонтарев С.Н., 2012). Перекисное окисление нейрональных мембран активирует аденилатциклазу, которая индуцирует цепь усиления метаболических внутриклеточных процессов, обуславливающих активацию нейрона. Усиленный вход ионов Ca^{++} вызывает не только гиперактивацию, но и при избыточном его содержании приводит к патологическим изменениям метаболизма с внутриклеточным повреждением.

Возникающее болезненное состояние, понимаемое с точки зрения психосоматического подхода, при *плацентарной дисфункции*, является расстройством личностного бытия, которое вне зависимости от характера адаптивных нарушений ставит врача перед необходимостью коррекции и психофизиологического статуса.

К большому сожалению, даже в тех случаях, когда имеется четкое нарушение психофизиологического статуса, очевидного для самих больных, они практически не обращаются за специализированной психотерапевтической помощью. Главными причинами этого явления являются – общий низкий уровень психотерапевтической помощи и инспирируемое средствами массовой информации предубеждение против института психиатрии в целом.

Таким образом, возникает ситуация, при которой, с одной стороны, психотерапевтическая служба чаще имеет дело с запущенными формами психосоматической патологии, когда нарушения в маточно-плацентарном кровообращении становятся необратимыми, приводя к выкидышу, а в последующем и неоднократно, ставя под сомнение репродуктивную способность женщины, а с другой стороны – ставят перед психотерапевтами задачу о необходимости ранней диагностики психофизиологических сдвигов у женщин до рождения ребенка, а именно в процессе репродуктивного цикла.

Как показали наши исследования, развитие *плацентарной дисфункции* можно диагностировать до беременности, что защищено патентом (Мелай Е.А., Хадарцев А.А., Мелай А.А., Федоров С.Ю., Чибисов К.Г., Мелай А.М., 2000). По характеру изменений в репродуктивном цикле (месячный цикл 1-28 дней) адаптивных механизмов, компонентами которых являются психофизиологический статус и связанные с ним антиокислительные и противосвертывающие механизмы крови, – можно судить о репродуктивной способности женщины, а в случае нарушения – корректировать их.

При нормально протекающем репродуктивном цикле возникающие адаптивные механизмы характеризуются в первый день цикла включением КПА, проявляющихся повышением уровня личностной тревожности, но без изменения глубинных личностных процессов за счет активации адренореактивных структур в последующем, усилением процессов перекисного окисления липидов и депрессией противосвертывающих механизмов крови, направленных на удаление неоплодотворенного плодного яйца и быструю остановку кровотечения, на что указывает такой интегративный показатель как КАФФ, который на

первые сутки менструации равен $0,40 \pm 0,01$. Через 7 дней от начала репродуктивного цикла отмечается включение СПА, проявляющееся снижением процессов перекисного окисления липидов на 5-10%, а активацией противосвёртывающих механизмов крови на 10-15% и увеличением коэффициента КАФФ до $0,77 \pm 0,01$. К 14 дню менструального цикла уже полностью доминируют СПА, коэффициент КАФФА при этом равняется $1,19 \pm 0,02$. К 21 дню месячного цикла эти процессы усиливаются на 25-30%. Изменения вегетативного статуса отражаются и на психофизиологическом статусе (уровень тревожности по Спилбергеру снижался на 40-60% от исходного уровня), что отражается и на доминировании СПА, показателем которых является коэффициент КАФФА – $1,95 \pm 0,03$, а это позволяет яйцеклетке «спокойно проводить» нидацию. Следовательно, у женщин с нормальным репродуктивным циклом изменения в психофизиологическом статусе, антиокислительном и противосвёртывающем потенциале крови претерпевают существенные изменения, их колебания достигают в течение месяца 30-50%.

Нарушения в эмоциональном статусе женщин с изменённым репродуктивным циклом сопровождаются включением КПА, которые доминируют над синтоксическими. Отсюда и иная клиническая картина у женщин с нарушенным репродуктивным циклом. При исследовании психофизиологического статуса в течение всего репродуктивного цикла отмечалось незначительное колебание уровня тревожности – в среднем на 5-10%. При проведении проективных методик, характеризующих состояние эмоциональной сферы, обнаруживали глубинные невротические комплексы (нарушение полоролевой идентификации). Подобная картина отмечалась и с изменением антиокислительного и противосвёртывающего потенциалов крови. Их колебания были в пределах 5-10%, то есть данная группа женщин не способна в начальном периоде цикла включать СПА. Доминирование КПА препятствует подготовке репродуктивной системы к нидации возможно оплодотворенной яйцеклетки, а если и произойдет нидация, то организм матери не будет способен вынашивать беременность и, в зависимости от степени недостаточности включения СПА, будет самопроизвольный выкидыш или в первом, или во втором триместре беременности.

Для установления связи между нарушением процессов адаптации вне беременности и вероятностью развития первичной *плацентарной недостаточности* во время беременности наблюдались женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность.

В настоящее время известно, что программы адаптации по их физиологическим проявлениям подразделяются на синтоксические и кататоксические.

КПА поддерживаются:

- симпатическим отделом вегетативной нервной системы (катехоламинами);

- эндокринной системой – адренокортикотропным гормоном, кортизолом глюкокортикоидом, эндотелином;

- ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами – ангиотензином II, эритропоезином, липопротеидами низкой и очень низкой плотности, интерлейкинами -1,4,6,10, лейкотриеном B₂, простагландинами F₂, D₂, H₂, лактадегидрогеназой, креатинфосфокиназой, дофамином, сурфактантом;

- форменными элементами крови – остеокластами, нейтрофильными лейкоцитами, Т-хелпер-2 клетками;

- микроэлементами – натрием, железом, медью, кальцием;

- системой гемокоагуляции – свертывающей системой крови;

- иммунной системой – иммуноактивацией;

- окислительными процессами – оксидантной системой.

СПА поддерживаются:

- парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы (ацетилхолином);

- эндокринной системой – соматолиберином, гормоном роста, тироксином, трийодтиронином, мелатонином, инсулином;

- ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами высокой плотности, оксидом азота, веществом P, вазоактивным интестинальным пептидом, серотонином, интерлейкинами-2,-12, лейкотриеном B₂, простагландинами E₁, E₂, простагландином, предсердным натрийуретическим пептидом, γ-интерфероном, γ-линоленовой кислотой;

- форменными элементами крови – остеобластами, эозинофилами, Т-хелпер-1 клетками;
- микроэлементами – калий, магний, цинк, селен;
- системой гемокоагуляции – противосвертывающей системой крови;
- иммунной системой – иммуносупрессией;
- окислительными процессами – антиоксидантной системой крови.

Из множества перечисленных компонентов адаптивных реакций для разработки способа догестационного прогноза предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* выбраны только две наиболее изученные и доступные для анализа системы: гемокоагуляция и окислительные процессы.

Поскольку доказано, что антисвертывающие механизмы крови отражают неспецифические компоненты адаптации, то были изучены некоторые антикоагуляционные свойства крови в процессе менструального цикла путем анализа их в 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни *менструального цикла* (МЦ) у 17 здоровых женщин детородного возраста (18–26 лет). Исследования показали, что существует устойчивая динамика роста антикоагулянтного потенциала крови. Наиболее низкое его значение отмечено в 1-й день цикла, в последующие дни отмечается практически линейное возрастание активности противосвертывающей системы крови на фоне устойчивого снижения активности антифибринолитических факторов. К 21 дню МЦ (или 3/4) указанные процессы выражены максимально. В период с 22 по 28 день МЦ (при продолжительности МЦ 28 дней) отмечается достаточно резкое снижение активности противосвертывающей системы крови и повышение активности антифибринолитических показателей крови. К окончанию МЦ значения показателей противосвертывающей и антифибринолитической систем крови имеют значения практически равные 1-ому дню данного МЦ. С наступлением очередной менструации процесс повторяется вновь.

Графическое подтверждение данных исследования отражено на рис. 18–23.

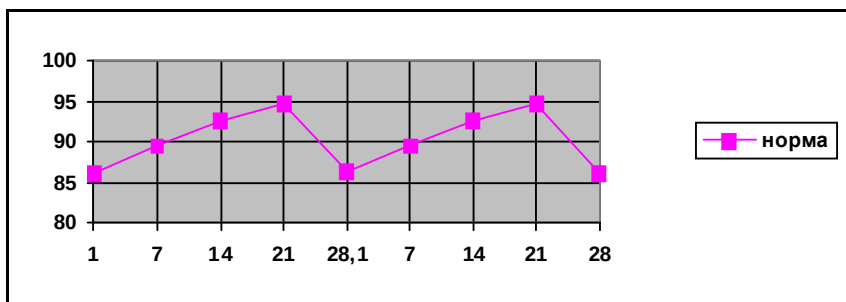


Рис. 18. Характер изменения активности антифibrина-III на протяжении двух последовательных МЦ (%).

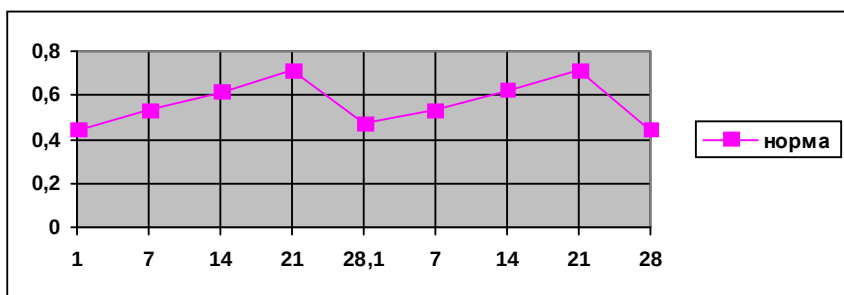


Рис. 19. Характер изменения концентрации гепарина на протяжении двух последовательных МЦ (Е/мл).

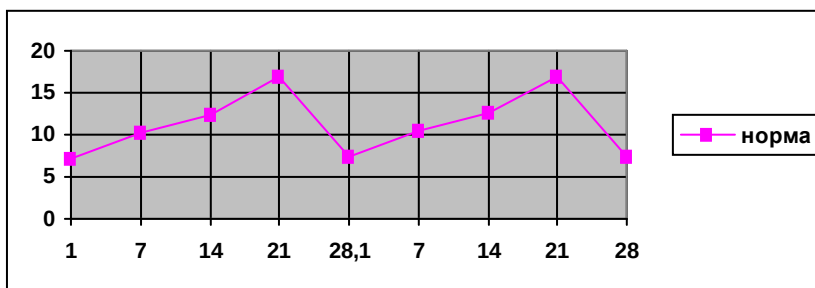


Рис. 20. Характер изменения активности плазмина на протяжении двух последовательных МЦ (мм²).

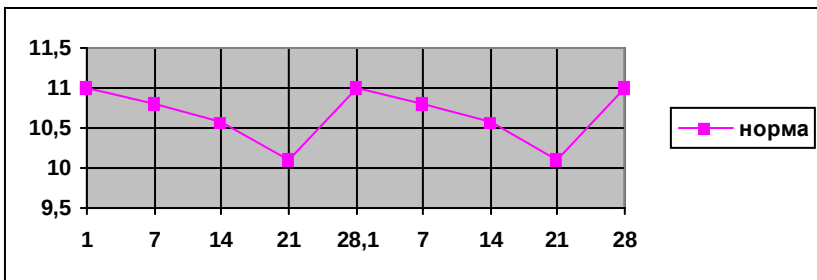


Рис. 21. Характер изменения концентрации фибриногена на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л).

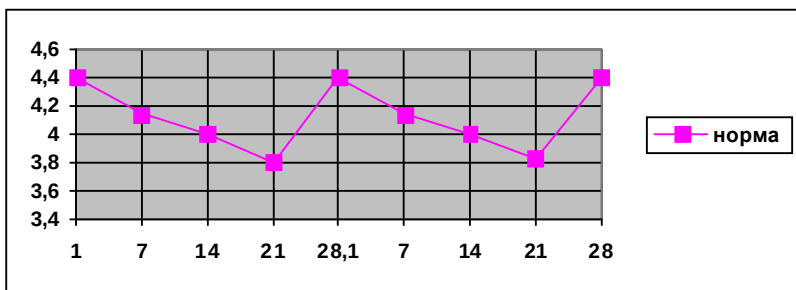


Рис. 22. Характер изменения концентрации α_2 -макроглобулина на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л).

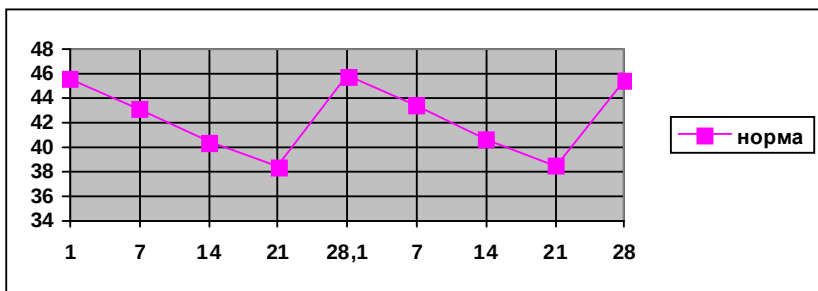


Рис. 23. Характер изменения концентрации α_1 -антитрипсина на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л).

Установленный характер изменения указанных факторов обосновывает возможность проведения оценки антикоагуляционных свойств крови по ее заборам только в 1-й и 21-й (или 3/4) дни МЦ (принимая среднюю продолжительность нормального менструального цикла 28 дней). Кроме экспериментального подтверждения, теоретически это обосновывается тем, что в 1-й день цикла у женщины отмечается самый низкий уровень эстрогенов и прогестерона, а на 21-й день, в «фазу расцвета желтого тела», отмечается максимальный уровень прогестерона и достаточно высокий уровень эстрогенов («второй пик эстрогенов»). Отсутствие указанной динамики или ее вялый характер, а, следовательно, и низкий уровень адаптивных реакций на догестационном этапе, отсутствие их правильного гетерохронного доминирования, говорит о наличии дизадаптации женского организма, что при наступлении беременности может проявиться развитием патологии беременности, в том числе первичной плацентарной недостаточностью и невынашиванием беременности. Установленные закономерности позволяют предложить способ догестационного прогноза предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности у женщин, планирующих беременность, основанный на вычислении индивидуальных количественных показателей адаптационной возможности организма

Предлагаемый патентованный способ осуществляется следующим образом: у женщины, планирующей беременность, в 1-й и 21-й дни МЦ осуществляется забор крови из локтевой вены.

Затем по результатам проведенных анализов рассчитывается индивидуальный показатель динамики депрессии противосвертывающей системы крови (ИП_{ДДПС}) в течение менструального цикла по зависимости:

$$\text{ИП}_{\text{ДДПС}} = \frac{C_{\Gamma}^1 + A_{\text{AT-III}}^1 + A_{\text{П}}^1}{C_{\Phi}^1 + C_{\alpha_2\text{-МГ}}^1 + C_{\alpha_1\text{-AT}}^1} - \frac{C_{\Gamma} + A_{\text{AT-III}} + A_{\text{П}}}{C_{\Phi} + C_{\alpha_2\text{-МГ}} + C_{\alpha_1\text{-AT}}},$$

где относительные величины C_{Γ}^1 и C_{Γ} – концентрации гепарина, $A_{\text{AT-III}}^1$ и $A_{\text{AT-III}}$ – активности антитромбина-III, $A_{\text{П}}^1$ и $A_{\text{П}}$ – активности плазмина, C_{Φ}^1 и C_{Φ} – концентрации фибриногена, $C_{\alpha_2\text{-МГ}}^1$ и $C_{\alpha_2\text{-МГ}}$ – концентрации α_2 -макроглобулина, $C_{\alpha_1\text{-AT}}^1$ и $C_{\alpha_1\text{-AT}}$ – концентрации α_1 -антитрипсина, рассчитанные как отношения полученных при лабораторных анализах значений соответственно для заборов в 21-й и 1-й дни цикла к их средним арифметическим значениям.

По динамике изменения за МЦ антисвертывающего потенциала крови, характеризуемого его индивидуальным показателем, прогнозируется предрасположенность к *плацентарной недостаточности* в случае, если $ИП_{ддпс} \leq 0,4$. Отсутствие предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности прогнозируется при $ИП_{ддпс} \geq 0,6$. Случаи, характеризуемые значениями индивидуального показателя $0,4 < ИП_{ддпс} < 0,6$, рассматриваются как пограничные в отношении прогнозирования предрасположенности к *плацентарной недостаточности* по фактору динамики антисвертывающего потенциала крови и требуют дополнительного анализа.

Предложенный способ позволяет в амбулаторных условиях оценить циклические изменения адаптивных механизмов, действующих в МЦ у женщин, планирующих беременность, по динамике характеристик антисвертывающего потенциала крови. Это позволяет прогнозировать предрасположенность к *плацентарной недостаточности* в период беременности, либо ее отсутствие. Данная диагностика обосновывает необходимость профилактического лечения до начала беременности, с целью подготовки и коррекции соответствующих адаптивных программ матери, направленных на сопереживание с развивающимся плодом и тем самым способствующих благоприятному исходу беременности.

Кроме указанных исследований динамики в активности антисвертывающих и свертывающих механизмов крови и ее связи с состоянием адаптивных реакций женщин, в процессе специальных исследований было установлено наличие аналогичной связи между антиоксидантными механизмами крови и дизадаптивными процессами, также указывающей на возможность развития первичной *плацентарной недостаточности* во время будущей беременности. У женщин с нормальным МЦ, в период с 1-ого по 21-ый день МЦ (при продолжительности МЦ 28 дней) отмечаются динамические изменения и в антиоксидантной системе крови, причем наблюдается достаточно равномерное увеличение общей антиокислительной активности плазмы и концентрации каталазы – маркеров выраженности синтоксических процессов, и достаточно равномерное снижение концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида – маркеров

выраженности кататоксических процессов в организме (рис. 24–27). Но, как и в предыдущем варианте способа, важно констатировать не только наличие изменений (они могут наблюдаться в разной степени выраженности и у женщин с нарушенным МЦ), но и диапазон данных изменений. На базе этого разработан второй вариант запатентованного способа прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности, базирующийся на изучении антиоксидантных механизмов крови до начала беременности.

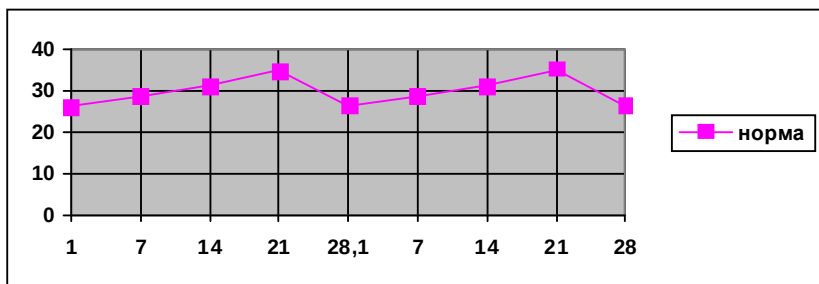


Рис. 24. Характер изменения общей антиоксидантной активности плазмы на протяжении двух последовательных МЦ (%)

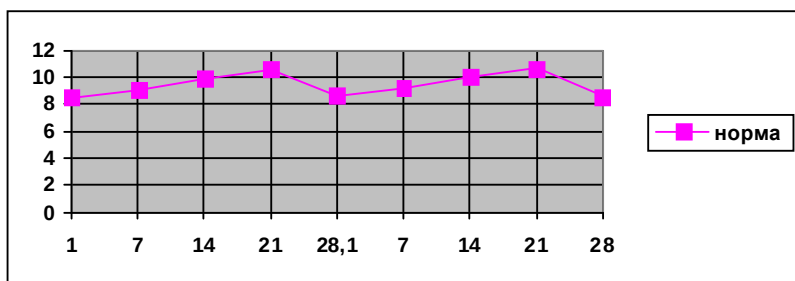


Рис. 25. Характер изменения концентрации каталазы на протяжении двух последовательных МЦ (мкат/л)

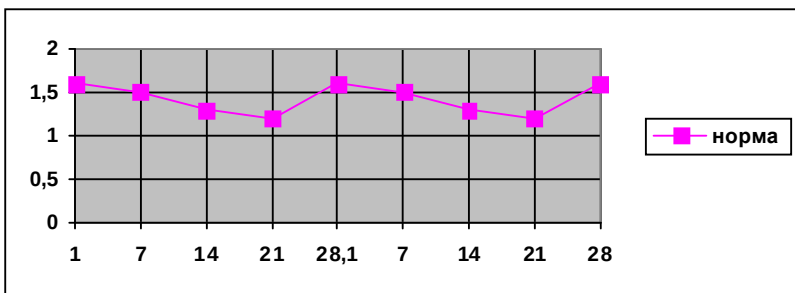


Рис. 26. Характер изменения концентрации гидроперекисей липидов на протяжении двух последовательных МЦ (ОЕ/л).

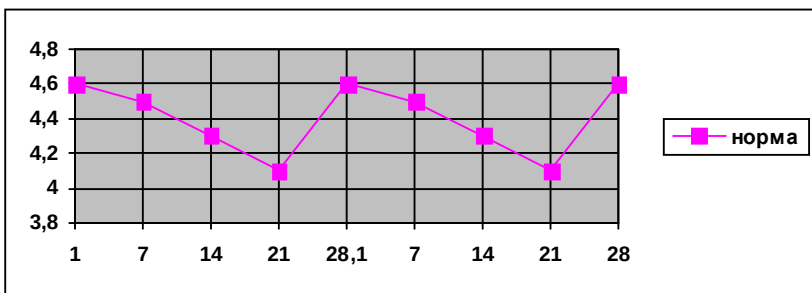


Рис. 27. Характер изменения концентрации малонового диальдегида на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л).

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: у женщины, планирующей беременность, в 1-й и 21-й дни МЦ осуществляется забор крови из локтевой вены и проводится анализ.

Затем по результатам проведенных анализов крови рассчитывается индивидуальный показатель динамики депрессии антиоксидантного потенциала крови ($ИП_{ДДАП}$) в течение МЦ по зависимости:

$$ИП_{ДДАП} = \frac{A_{АОА}^1 + A_{КАТ}^1}{C_{ГП}^1 + C_{МДА}^1} - \frac{A_{АОА} + A_{КАТ}}{C_{ГП} + C_{МДА}},$$

где относительные величины $A^1_{\text{АОА}}$ и $A_{\text{АОА}}$ – общие антиоксидательные активности, $A^1_{\text{АТ}}$ и $A_{\text{АТ}}$ – активности каталазы, $C^1_{\text{ГП}}$ и $C_{\text{ГП}}$ – концентрации гидроперекисей, $C^1_{\text{мДА}}$ и $C_{\text{мДА}}$ – концентрации малонового диальдегида, рассчитанные как отношение активностей или концентраций соответственно в 21-й и 1-й дни цикла к их средним арифметическим значениям.

По динамике изменения антиоксидантного потенциала крови прогнозируется предрасположенность женщины, планирующей беременность, к *плацентарной недостаточности* если $\text{ИП}_{\text{дДАП}} \leq 0,2$. Отсутствие предрасположенности констатируется при $\text{ИП}_{\text{дДАП}} \geq 0,5$. Случаи, характеризуемые значениями $0,2 < \text{ИП}_{\text{дДАП}} < 0,5$, предлагается рассматривать как пограничную зону в отношении прогноза предрасположенности к *плацентарной недостаточности* по фактору динамики антиоксидантного потенциала крови.

Способ также позволяет в амбулаторных условиях оценить адаптивные возможности организма женщины, планирующей беременность, по динамике циклических изменений активности антиоксидантных механизмов крови в процессе менструального цикла и на их основе спрогнозировать предрасположенность к плацентарной недостаточности в период беременности, либо ее отсутствие.

Оба предложенных варианта способа являются равноценными и могут применяться как отдельно, так и в совокупности. Если в одном из способов значение индивидуального показателя попадает в пограничную зону, то дополнительная оценка проводится по другому варианту способа. Если результаты исследований, полученные по обоим вариантам, попадают в пограничные области, то не представляется возможным дать достоверный догестационный прогноз о предрасположенности женщины к плацентарной недостаточности. В случае наступления беременности, женщинам данной группы предлагается как можно раньше встать на учет по беременности в женской консультации для осуществления контроля за состоянием программ адаптации, с целью раннего выявления возможных отклонений.

Внедрение в практику работы женских консультаций и центров планировании семьи данных способов оценки предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* у

женщин, планирующих беременность, может быть использовано для прогнозирования первичной плацентарной недостаточности до развития беременности, что крайне важно для выбора эффективных мер профилактики нормального протекания беременности при ее планировании.

1. Инструментальные методы исследования

1.1. Лазерная доплеровская флоуметрия

Осуществлялась с помощью отечественного прибора ЛАКК-01, производимого НПП «Лазма» (длина волны лазерного излучения 0,63 мкм, мощность – до 0,5 мВт). Обработка сигнала по Фурье и при помощи непрерывного вейвлет-преобразования (Танканаг А.В., Чемерис Н.К., 2002).

Определяли параметр микроциркуляции (ПМ), амплитуду вазомоторных колебаний (АСФ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), индекс сосудистого тонуса (ИСТ), индекс концентрации пульсовых колебаний (ИКСФ). Проводили функциональные пробы – дыхательную, постуральную и окклюзионную с расчетом резерва капиллярного кровотока (РКК).

1.2. Аутофлуоресценция

Широкое распространение в биологии и медицине получил метод собственной *ультрафиолетовой флуоресценции* (УФ), живых клеток, для оценки изменения их функционального состояния.

Показана высокая чувствительность флуоресцентных «откликов» на очень незначительные изменения в изучаемых системах. Установлено (Вандюков Е.А., Мирумянц С.О., 2001), что молекулы посторонних газов могут влиять на флуоресценцию паров сложных молекул, так как их появление изменяет закономерности внутри- и межмолекулярного механизмов преобразования поглощенного кванта света и элементарные акты обмена энергией при столкновениях. В основном электронном состоянии добавление газовых примесей влияет на бесколебательные (чисто электронные) переходы. Однако при таком возбуждении

в ансамбль молекул в электронно-возбужденном состоянии оптическим путем не вводится дополнительная колебательная энергия. Спектр без постороннего газа демонстрирует почти полное отсутствие диффузной составляющей, это является свидетельством того, что селективный отбор обеспечивает перевод в возбужденное состояние весьма холодных молекул.

В биологической литературе часто используется термин *биоломинесценция* (БЛ). Обычно под БЛ понимается результат некоторых биохимических реакций. Механизм реакций у разных видов одноклеточных и многоклеточных организмов включает в себя химическое превращение люциферина, катализируемое ферментом люциферазой. Способностью к БЛ обладают организмы, принадлежащие к самым разным систематическим группам: бактериям, грибам, моллюскам, насекомым.

Однако всем биоломинесцентным реакциям свойственно то общее, что излучаемый свет не зависит от световой или другой энергии, непосредственно поглощаемой организмом, он не связан с термическим возбуждением при высокой температуре.

Основной вклад в УФ флуоресценцию живых тканей вносят белки. Организм человека насыщен **белками первого класса**, содержащими *флуоресцирующие аминокислоты*: альбумин, пепсин, трипсин, хемотрипсин, лизоцим, глобулин, папаин, *мышечные белки* – актин, миозин, тропанин, ферменты – дегидрогеназы, фосфатазы, оксидазы, *гормоны* – АКТГ, гормон роста, тиреоглобулин, паратиреоидный гормон и другие флуоресцируют с преобладанием триптофановой компоненты. В меньших по числу **белках второго класса** (без триптофана), флуоресцируют в основном остатки тирозина. В сравнительно небольшом числе **белков третьего класса** (кальций связывающие миогены – парваальбумины, гепатокупреин) флуоресценция обеспечивается только фенилаланином.

Установлено, что интенсивной УФ флуоресценцией обладают эпителиальные клетки всех типов. Ядра этих клеток флуоресцируют слабее, чем органеллы. Характер флуоресценции меняется в период эмбрионального и постэмбрионального развития. Нарушения обмена ионов кальция и магния в тканях организма способны приводить к изменению параметров флуоресценции клеток.

В животном организме существуют сильно флуоресцирующие, слабо и практически не флуоресцирующие клетки соединительной ткани. Среди клеток гемоиммунной системы в костном мозге наиболее интенсивно флуоресцируют мегакариоциты и незрелые предшественники миелоидного ряда. Опухолевая трансформация приводит к заметным отличиям по ряду параметров флуоресценции от нормальных клеток. Слабо флуоресцирующими считаются зрелые клетки красного ростка крови (Овсянников В.А., 2003).

Отмечена тесная связь между параметрами естественной флуоресценции тканей с изменениями местного и системного иммунитета при заболеваниях с различной степенью морфологических изменений как в органах, так и в гемоиммунной системе (Исаков В.Л. и соавт., 1988; Гречканев О.М. и соавт., 1992; Муромцев В.А., Кидалов В.Н., 1997, 1998). Разнородные методы лечения могут влиять на параметры флуоресценции.

Определяющими в оценке функционального состояния организма и его реактивности могут стать ткани и системы, обеспечивающие такие проявления его жизнедеятельности, как защитные функции (покровные ткани) и *клеточное дыхание* – *биологическое окисление* (самые разнообразные ткани, особенно система крови и ее самая многочисленная клеточная компонента – эритроциты) (Муромцев В.А., Кидалов В.Н., 1998).

Молекулярные механизмы взаимодействия флуоресцентных зондов и меток с клеточными структурами широко используют для расшифровки механизмов их «ответов» на воздействие стресс-агентов.

В плане исследований по приспособлению организма человека к воздействию стрессорных факторов, особое внимание привлекают исследования таких энергозависимых процессов на субклеточном уровне, как **клеточное дыхание**.

В клеточном дыхании или в биологическом окислении активно участвуют потоки электронов и протонов, перемещающихся по ферментному конвейеру – *дыхательной цепи* (ДЦ), функционирующей с участием молекул пиридиннуклеотидов (ПН) – NAD^+ , $NADH_2$, флавопротеидов (ФП) – FAD , $FMNH_2$, коэнзима Q (CoQ^+ , $CoQH_2$), группы цитохромов (*b*, *c*, *a*), железосодержащего *FeS*-белка и некоторых других веществ.

Смысл функционирования ДЦ состоит в получении энергии клетками и тканями из питательных веществ в процессе их распада до несгораемых продуктов – CO_2 и H_2O . Это реакция распада биологических веществ до конечных «негорючих» продуктов, неспособных к дальнейшему разложению в животном организме и не содержащих запасов энергии, которая может быть освобождена посредством обычных химических реакций:

биомолекула → биоокисление → углекислый газ, вода, энергия

Современные волоконно-оптические телевизионные спектрофлуориметры используются для контроля флуоресценции тканей живого организма, групп и отдельных живых или переживающих клеток, либо их отдельных участков (компартиментов). Эти приборы записывают спектр естественной флуоресценции живых объектов в форме несимметричной колоколообразной кривой. На этой кривой выделяют свечение на двух участках длин волн: $\lambda = 520\text{--}530$ нм и $\lambda = 455\text{--}470$ нм. Считается, что первый участок отражает интенсивность обмена электронов и протонов во флавопротеидах ДЦ, а интенсивность свечения (I) во втором участке зависит от окислительно-восстановительных процессов в группе пиридиннуклеотидов. Интенсивность клеточного дыхания косвенно определяют по соотношению интенсивностей свечения ФП и ПН: $\xi = I_{520\text{--}530}/I_{465\text{--}470}$ нм. Значение остальных участков спектра флуоресценции на данной кривой остается пока недостаточно ясным.

УФ-биоспектрофотометрия аутофлуоресценции кожи для оценки изменения функционального состояния клеток 25 женщинам проводилась с помощью комплекса на основе бинокулярного микроскопа ЛЮАМ-Р1 с контактным эпиобъективом 10x0,30 ДТ 190 (ГОИ) и многоканальной светооптической микроспектрофотометрической установки, имеющей источники видимого света и ультрафиолетового излучения.

2. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности.

Разработка данного способа решает задачу повышения достоверности ранней диагностики формирующейся *плацентарной недостаточности* в I-ом триместре беременности, возможности на основании этого, проведения своевременного лечения, технической простоты выполнения диагностики и абсолютной безвредности способа для матери и плода.

На начальных этапах гестации оценка состояния антиоксидантной системы крови, являющейся одним из маркеров адаптационных возможностей организма (СПА, КПА, дизадаптация), а следовательно, и формирующейся *плацентарной недостаточности* как проявления дизадаптации организма во время гестации, играет важную роль. Активность каталазы и антиокислительная активность плазмы в совокупности отражают состояние антиоксидантной системы крови (выраженность СПА, в норме доминирующих в I-ом триместре беременности, направленных на сопереживание материнского организма и плода). Концентрация малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в совокупности отражают насколько интенсивно протекают в организме оксидантные процессы (выраженность КПА, в норме доминирующих только в конце III-его триместра беременности, направленных при патологических состояниях на ранних сроках беременности на отторжение плода, прерывание беременности, и стимулирующих родовой акт в конце беременности).

Предлагаемый патентозащищенный способ осуществляется следующим образом: в период с 6-ой по 12-ую неделю беременности однократно производится забор венозной крови женщины в количестве 10 мл, определяются антиоксидантные параметры крови (активность каталазы, антиокислительная активность плазмы) и параметры крови, отражающие интенсивность протекания оксидантных процессов в организме, связанных с перекисным окислением липидов, образованием свободных радикалов, гидроперекисей липидов (концентрация гидроперекисей липидов, концентрация малонового диальдегида). По их значениям предлагается рассчитывать *коэффициент депрессии анти-*

оксидантной системы крови ($K_{\text{ДАС}}$). Данный коэффициент отражает степень включения СПА. Нижняя граница диапазона сроков беременности, на которых рекомендовано проводить диагностику формирующейся *плацентарной недостаточности* по данному способу, обосновывается результатами клинических наблюдений, подтверждающих, что с наибольшей достоверностью установить наличие беременности удастся при сроках беременности 5-6 недель, кроме того первичное обращение женщины, как правило, происходит чаще всего именно в эти сроки.

Этот коэффициент рассчитывается по зависимости:

$$K_{\text{ДАС}} = \frac{A_{\text{АОА}}^{\text{om}} + A_{\text{КАТ}}^{\text{om}}}{C_{\text{ГП}}^{\text{om}} + C_{\text{МДА}}^{\text{om}}},$$

где: относительные величины $A_{\text{АОА}}^{\text{om}}$ – общая антиокислительная активность плазмы, $A_{\text{КАТ}}^{\text{om}}$ – активность каталазы, $C_{\text{ГП}}^{\text{om}}$ – концентрация гидроперекисей, $C_{\text{МДА}}^{\text{om}}$ – концентрация малонового диальдегида, рассчитанные как отношение активностей или концентраций соответствующих параметров крови исследуемой беременной к нормальным идентичным среднестатистическим показателям здоровых женщин в I-ом триместре беременности (Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В. Морозов В.Н., 2000).

Проведенный анализ показал практически полное соответствие численных характеристик исследуемых параметров крови, достигаемых к 21 дню (3/4 продолжительности) нормального менструального цикла, идентичным среднестатистическим показателям здоровых женщин в I-ом триместре беременности. Это позволяет принять за вариант нормы численные значения исследуемых параметров крови к указанному моменту нормального МЦ.

По данной методике обследовано 54 женщины в I-ом триместре беременности (группа Б), с последующим контролем за течением беременности на протяжении II-го и III-го триместров беременности. На основании полученных данных, было установлено и клинически подтверждено, что при численных значениях $K_{\text{ДАС}} \leq 0,75$ диагностируют формирующуюся ПН. Обобщен-

ные данные по результатам анализов для указанной группы (группа Б) приведены в табл. 15.

Таблица 15

Усредненные значения параметров крови по результатам анализов пациенток группы Б.

Параметры крови	Б ₁ (формирующ. ПН)	Б ₂ (норм. бер.)
АОА плазмы, мкмоль/л	24,0	35,0
Активность каталазы, мккат/л	9,4	10,9
Концентрация гидроперекисей, ОЕ/мл	1,6	1,21
Концентрация МДА, мкмоль/л	4,76	4,07
К _{ДАС}	0,6	≥0,75

Способ позволяет оценить характер адаптивных возможностей организма беременной женщины по значению коэффициента депрессии антиоксидантных механизмов крови (К_{ДАС}) на ранних этапах гестации, т.к. он отражает степень включения СПА у беременных в I-ом триместре беременности. Это позволяет своевременно диагностировать формирующуюся плацентарную недостаточность, что крайне важно для выбора эффективных мер профилактики и лечения на ранних сроках беременности и улучшения гестационного прогноза для матери и плода.

3. Фармакологическая коррекция программ адаптации у женщин с предрасположенностью и формирующейся плацентарной недостаточностью

Разработка способов диагностики состояния программ адаптации женского организма на догестационном этапе и ранних сроках гестации делает необходимым создание метода фармакологической коррекции адаптивных возможностей организма.

Целью разработки настоящего метода является создание нового, быстро действующего, высоко эффективного, не оказывающего отрицательного воздействия на организм матери и пло-

да способа коррекции дизадаптивных процессов в организме женщины, проявлением которых является развитие первичной *плацентарной недостаточности*, и как следствия, угрозы прерывания беременности, привычного невынашивания беременности.

Предлагаемый способ заключается в том, что сразу после выявления у женщины, планирующей беременность, предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности*, а также при диагностировании у беременной женщины формирующейся *плацентарной недостаточности* на ранних сроках гестации (что свидетельствует о доминировании КПА, направленных на отторжение плодного яйца, проявляющихся иммуноактивацией, депрессией противосертывающего и антиоксидательного потенциала крови) начинается курс фармакологической коррекции программ адаптации, состоящий из трех этапов. В курсе коррекции на первом этапе назначают одновременно, перорально от 7 до 14 дней *пирроксан* в разовой дозе 15 мг 2 раза в день, утром и вечером за 30 минут до еды или через 1,5 часа после еды, и спиртовой экстракт *фитоэкдистероидов* из расчета 10 мг препарата на 10 кг массы тела беременной женщины, разведенный в 25 мл питьевой воды, утром натошак за 30 минут до еды. После чего, на втором этапе лечения, продолжают монотерапию экстрактом *фитоэкдистероидов* в течение 14 – 21 дня, с учетом того, что в сумме продолжительность первого и второго этапов не превышает 28-30 дней.

На третьем этапе лечения, который начинается сразу после завершения второго этапа, в течение 28-30 дней назначают пероральный прием *леветона* в разовой дозе 0,3 мг 3 раза в день за 30 минут до еды или через 1,5 часа после еды. Через 4-6 недель после окончания указанного курса проводится повторный, аналогичный курс лечения с профилактической целью.

В начале лечения вводится *пирроксан* – центральный и периферический α -адреноблокатор, позволяющий немедленно, в первые часы лечения прервать патологическую импульсацию, поступающую в головной мозг, посредством блокады периферических и центральных адренореактивных систем, что улучшает функциональное состояние организма женщины. *Пирроксан* быстро включает СПА, направленные на сопереживание организма матери и плода. Продолжительность приема пирроксана

определяется динамикой изменения показателей антиоксидантной, противосвертывающей системы крови (контрольный забор крови производится на 7-ой день лечения). Если по результатам анализа отмечается прогрессивное увеличение антиоксидантной и противосвертывающей активности крови, то можно ограничиться семидневным приемом *пирроксана*, при отсутствии такой динамики, лечение можно продлить до 14 дней. Однако, как показывает практика, применение *пирроксана* более 14 дней у беременных женщин нежелательно (могут появляться головные боли, головокружение, связанные с понижением артериального давления на фоне приема препарата), а этого срока недостаточно для проведения полноценной коррекции. Поэтому параллельно с *пирроксаном*, женщина начинает пероральный прием композиции фитосборов, содержащих *фитозэкдистероиды*, которые являются биологически активными веществами природного происхождения из группы низкомолекулярных биорегуляторов полиоксистероидной структуры. В организме человека они проявляют анаболическое действие путем стимуляции синтеза белка, повышения активности некоторых ферментных систем, участвующих в липидном и углеводном обмене, и синтоксическое действие (Морозов В.Н, Гусак Ю.К, Лазарева Ю.В., 1998). *Синтоксин*, действуя через нейрогуморальные механизмы, активизируют синтоксические программы адаптации. На фоне адекватного доминирования СПА становится возможным зачатие и дальнейшее нормальное развитие эмбриона. На нейрогуморальном уровне обеспечивается сопереживание организма матери и развивающегося плода. Действие спиртового экстракта *фитозэкдистероидов* является кумулятивным, т. е. развивается постепенно и сохраняется некоторое время после окончания приема препарата, поэтому комплексное применение *пирроксана* и *фитозэкдистероидов* создает в организме женщины благоприятный фон для формирования или нормального функционирования уже сформированного фетоплацентарного комплекса. Указанные препараты являются базисом в проводимом курсе лечения. Однако, как показывает практика, применение комплекса, состоящего только из *пирроксана* и фитосборов, содержащих *фитозэкдистероиды*, оказывает положительный, но непродолжительный эффект, и через некоторое время после пре-

кращения лечения возможны рецидивы. Поэтому опытным путем была подтверждена необходимость введения в лечебный комплекс третьего препарата – леветона, который обладает способностью поддерживать длительное время организм беременной женщины на достигнутом на фоне лечения *пирроксаном* и спиртовым экстрактом *фитозкдистероидов* функциональном уровне. *Леветон* – лечебно-профилактический препарат /ТУ-48700001927–272–93/, состоящий из полиморфной цветочной пыльцы, сухого экстракта из корней левзеи, витамина Е и аскорбиновой кислоты.

Клинические данные подтвердили эффективность выбранных доз препаратов, используемых в курсе лечения. Назначение меньших доз не давало стойкого клинического эффекта, применение больших доз препаратов нецелесообразно.

Лечение по данной схеме получили 38 женщин (с предрасположенностью к развитию *плацентарной недостаточности*), выявленной на догестационном этапе (8 человек), с формирующейся *плацентарной недостаточностью* на ранних сроках гестации (30 человек)). Практически всем женщинам через 4-6 недель после окончания первого курса был проведен повторный курс лечения с профилактической целью. С момента начала лечения по данной схеме, женщинам не назначалось ни одного не указанного в схеме препарата дополнительно (табл. 16, 17).

У наблюдавшихся женщин, планирующих беременность, на фоне осуществленной фармакологической коррекции после проведенной диагностики состояния программ адаптации, наступившая беременность была доношена и имела благоприятный исход.

Назначение *пирроксана*, *фитозкдистероидов* и *леветона* по данной схеме сопровождается активацией антиоксидантного, противосвертывающего потенциалов крови с явлениями иммуносупрессии, что характерно для доминирования СПА, направленных на сопереживание организма матери и плода.

Предлагаемый способ позволяет проводить высокоэффективное своевременное лечение *плацентарной недостаточности*, а также осуществлять профилактику ее развития, комплексом препаратов, обладающих патогенетическим механизмом действия, не оказывающих при этом отрицательного воздействия на организм матери и плода. Кроме того, способ прост в

реализации, не имеет противопоказаний к применению, за исключением индивидуальной непереносимости используемых препаратов.

Таблица 16

Усредненные сравнительные значения параметров крови группы пациенток, прошедших лечение на догестационном этапе (n=8)

Параметры крови (* концентрация)	До лечения		После лечения	
	1день МЦ	21 день МЦ	1день МЦ	21 день МЦ
*Фибриноген, мкмоль/л	10,2	10,6	10,1	11,0
* α_2 -макроглобулина, мкмоль/л	4,4	4,2	4,4	3,8
* α_1 -антитрипсина, мкмоль/л	44,2	42,8	45,6	38,4
* Гепарина, Е/мл	0,43	0,58	0,44	0,71
Активность антитромбина-III, %	85,0	86,8	86,2	94,8
Активность плазмينا, мм ²	7,4	11,4	7,2	16,8
АОА плазмы, %	26,0	27,6	26,2	34,8
Каталаза, мкат/л	7,8	9,4	8,5	10,6
*МДА, мкмоль/л	4,6	4,3	4,6	4,1
* Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	1,6	1,5	1,6	1,2

Таблица 17

Усредненные сравнительные значения параметров крови группы пациенток с диагностированной формирующейся плацентарной, прошедших лечение на ранних сроках гестации (n = 30)

Параметры крови	До лечения	После лечения
АОА плазмы, %	24,3	35,2
Каталаза, мкат/л	9,4	11,0
Концентрация МДА, мкмоль/л	4,76	4,10
Концентрация гидроперекисей липидов, ОЕ/мл	1,6	1,24

Изучая психофизиологический статус и связанные с ним с ним механизмы антиоксидантного и противосвёртывающего потенциалов крови в процессе менструального цикла, можно также диагностировать развитие в будущем *плацентарной дисфункции*, если в динамике репродуктивного цикла эти изменения не будут превышать 5-10% от первого дня месячных. Характерные изменения антиокислительного и противосвёртывающего потенциалов крови отражаются и на психофизиологическом статусе. Изменяющийся психофизиологический статус может оказывать через гипоталамические структуры активацию процессов перекисного окисления и депрессию противосвёртывающей системы крови, то есть изменения психофизиологического статуса изменяют функциональное состояние соматовегетативных механизмов, развивающихся в результате нарушения гомеостаза, составляющих основу стресса, а также адренореактивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Проведенное нами впервые комплексное изучение психофизиологических, антиоксидантных и противосвёртывающих показателей при адаптации к репродуктивному периоду женщин в месячном цикле позволило достаточно четко выделить и охарактеризовать фазы адаптивных механизмов.

В качестве примера приводим кривую изменения коэффициента КАФФ, характеризующий степень включения СПА у женщин в процессе репродуктивного периода. Коэффициент КАФФ отражает степень выделения гликоделинов в динамике репродуктивного цикла, и соответственно готовят структуры гипоталамуса к подготовке внедрения оплодотворенной яйцеклетке в матку. Следовательно, достаточное выделение гликоделинов определяет фертильность женщины, и слабое их выделение сказывается на репродуктивной функции (рис. 28).

Динамика КАФФ показала, что предменструальное напряжение наступает более выражено у женщин с нарушенным менструальным циклом. Объясняется это недостаточной активностью СПА, сменяющейся к первому дню репродуктивного процесса на КПА, которые в случае неоплодотворения способствуют отторжению поверхностного слоя слизистой оболочки и мертвая яйцеклетка удаляется с последующим кровотечением. Функция СПА этим не исчерпывается, что сопровождается изменением психофизиологического статуса, антиокислительного и противосвёртывающего потенциалов крови. По Хорни К.

(2002) предменструальному напряжению особенно подвержены те женщины, у которых желание иметь ребенка по мере накопления жизненного опыта усиливается, но выполнение этого желания по каким-либо причинам становится невозможным.

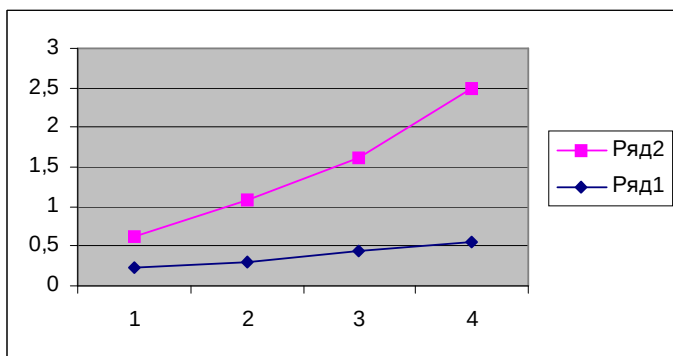


Рис. 28. Сравнительная оценка изменения КАФФ в динамике нормального (второй ряд) и измененного менструального циклов (первый ряд). 1 – первый день цикла, 2 – седьмой день, 3 – четырнадцатый день и 4 – двадцать первый день цикла.

По данным Ю.В. Карасевой (2003) при развитии *плацентарной дисфункции*, возникает недостаточная секреция плаценты специфических белков беременности (в центральной нервной системе в виде глубинных невротических конфликтов отождествление себя с символами мужского начала), что определяется проективными методами тестирования – кататимно-имагинативным переживанием образов по Leuner H. (1996), техникой эриксоновского гипноза и высоким уровнем личностной тревожности по Spielberger C. (1966). Данные психофизиологические изменения при *плацентарной дисфункции* коррелируют с антиокислительным и противосвёртывающим потенциалами крови и представляют собой целостный адаптивный процесс, где психофизиологические, антиокислительные и противосвёртывающие механизмы являются компонентами этой адаптивной реакции. Психофизиологические изменения запускают стойкие патологические реакции в механизмах долгосрочной памяти. Неосознавае-

мая маскулинность, наличие многочисленных конфликтных ситуаций (между генетической предрасположенностью к материнству, женственностью и сформировавшейся маскулинностью, снижением самооценки и др.) при развитии беременности провоцирует комплекс реакций, направленных на освобождение от развивающегося плода. Измененная установка (акцептор результата действия по П.К. Анохину (1980), и наличие беременности вызывает изменение в организме субъекта к другой доминирующей потребности и достижению конечного результата, что на основе ориентировочно-исследовательской реакции приводит к нарастанию общей отрицательной неудовлетворенности, которая позволяет при отсутствии достижения приспособительного результата (сохранение беременности) строить другие формы результативной деятельности, связанной с удалением развивающегося плода. Возникающий эмоциональный стресс (Судаков К.В., 1990, 1997) резко активизирует адренореактивные гипоталамические структуры, что приводит к доминированию КПА, усугублению психофизиологических изменений, вызывающих депрессию антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови, что сопровождается к нарушением плацентарного кровообращения. Это нарушение приводит к торможению выработки плацентарных белков беременности, и способности у данной больной включения СПА, направленных на сопереживание организма матери с развивающимся плодом. При этом возникает порочный круг, активация адренореактивных структур мозга возникшей патологической функциональной системой (Крыжановский Г.Н., 1995) приводит к нарушению плацентарного кровообращения, а снижению образования плацентарных белков беременности, отсутствие которых реципрокно включает активацию КПА.

Следовательно, при развитии плацентарной дисфункции отмечается снижение концентрации специфических белков беременности (Хадарцев А.А., Тыминский В.Г., Гонтарев С.Н., 2012), в частности АМГФ, ТБГ, ПЛЧ и др., с одновременным доминированием КПА, которые способствуют ускорению процесса созревания плода, приводя к его повреждению, вплоть до внутриутробной гибели и развитием патологических процессов у матери. Это подтверждает роль белков зоны беременности в формировании адаптивных реакций в организме женщины во время гестационного процесса.

Плацентарная дисфункция рассматривается нами в аспекте создания, поддержания и изменения результата, параметры которого необходимы для достижения полезной приспособительной реакции. Полезным результатом в данном случае будет поддержание энантиостаза за счет преждевременного включения адаптивных программ кататоксического типа с последующим удалением плодного яйца.

Немаловажное значение в этом механизме отводится и изменению психофизиологических свойств личности, которые отражают создание измененного акцептора результата действия. У данной группы женщин в процессе онтогенеза при строгом воспитании формируется маскулинность, снижение самооценки, возможно обусловленные и врожденными патологическими процессами, увеличивающими концентрацию андрогенов в крови женщины. При протекании беременности у них не возникает отчетливого чувства материнства, что сопровождается включением патологической функциональной системы, повышению тревожности, депрессии антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови.

Сравнивая процессы перекисного окисления липидов и состояние антикоагуляционных механизмов крови с психофизиологическими особенностями личности, можно предсказать развитие плацентарной дисфункции в будущей беременности, а также определить тяжесть ее течения. Чем сильнее депрессия антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови, тем выраженное эмоциональное напряжение женщин, при котором формируются характерные имажинации, соответствующие негативному эмоциональному фону.

Следовательно, нормальное протекание беременности ведёт к смене программ адаптивного типа, проявляющееся в первый триместр доминированием СПА, а к концу второго и, особенно в третьем триместре беременности – доминированием КПА, которые достигают максимума к концу третьего триместра.

В климактерический период жизни женщины, который характеризуется обратным развитием половой системы, происходящем на фоне общих возрастных изменений организма, у женщин у которых были нарушения менструального цикла, развивается климактерический синдром из-за быстрого снижения активности *фертильных факторов*. И, чем быстрее они снижаются в организме, тем тяжелее протекает климактерический син-

дром. Поэтому основным патогенетически-оправданным способом лечения в данной ситуации является экзогенное введение *синтоксинов*, которые, воздействуя на гипоталамические структуры, смягчают течение климактерического синдрома.

С этой целью мы применили фармакологическое средство (фитоэкдистероиды) у беременных с плацентарной дисфункцией и с климактерическим синдромом. То, что фитоэкдистероиды активируют СПА, доказывается опытами Ю.К. Гусака и соавт. (2001). В этих экспериментах, проведенных на крысах, показано, что введение фитоэкдистероидов сопровождается повышением активности холинреактивных структур гипоталамуса (снижение концентрации ацетилхолина и увеличение концентрации норадреналина в структурах подбугорья), активацией антиокислительного потенциала крови со снижением концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида с увеличением активности общей антиокислительной активности плазмы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, а также активацией антисвертывающих механизмов, проявляющихся увеличением концентрации гепарина, антитромбина III, плазмина и снижением концентрации антиплазминов (альфа-2-макроглобулина и альфа-1-антитрипсина) с явлениями иммуносупрессии (концентрация иммуноглобулинов G и A снижалась, но повышалась концентрация иммуноглобулинов M). Для лечения больных с плацентарной дисфункцией и климактерическим синдромом предложен патентозащищенный способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности (Патент на изобретение № 2000129023 от 22 ноября 2000 года; Патент на изобретение от 31 января 2001 года № 2434369).

Резюме

При нормальном репродуктивном цикле отмечается одновременное включение СПА и КПА. Доминирование КПА осуществляется в первую половину цикла, а доминирование СПА осуществляется во вторую половину репродуктивного цикла.

При измененном репродуктивном цикле доминируют КПА, проявляющиеся увеличением концентрации биологически активных аминов, активацией обменных процессов с депрессией

антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноактивации.

По психонейроиммунологическим особенностям личности женщин можно диагностировать плацентарную недостаточность, и проводить контроль за течением беременности.

Эмоциональный фактор обуславливает включение определенных целевых психонейроиммунологических программ адаптации, направленных на поддержание гомеостаза и энантиостаза во время репродуктивного периода и беременности;

Психонейроиммунологические нарушения личности связанные с изменением эмоциональных структур, проявляются изменением обменных, антикоагуляционных, антиокислительных и иммунологических процессов, которые можно корректировать введением *синтоксинов*.

Разработан и апробирован патентозащищенный способ диагностики предрасположенности женского организма к *плацентарной недостаточности*, который на основе четких количественных критериев позволяет дифференцировать женщин, планирующих беременность, по адаптационным возможностям их организма и выделять среди них группу риска по предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности.

Предложен и опробирован патентозащищенный способ ранней диагностики развивающейся *плацентарной недостаточности* в первом триместре беременности, который позволяет на основе четких количественных критериев оценить угрозу развития плацентарной недостаточности на ранней стадии гестации, а также разработан патентозащищенный способ фармакологической коррекции нарушенных программ адаптации у женщин с диагностированной предрасположенностью к развитию *плацентарной недостаточности* на догестационном этапе и на этапах ее формирования в ранние сроки гестации.

Эти способы позволяют алгоритмически связать между собой процедуры диагностики и лечения и профилактики дизадаптивных процессов.

ГЛАВА VI

УПРАВЛЕНИЕ ПРОГРАММАМИ АДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

1. Общий алгоритм управления процессами адаптации

Учитывая современные тенденции системного подхода к изучаемой проблеме в науке, разработан алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста, обращающихся в ЦПСиР или женскую консультацию на догестационном этапе и ранних сроках беременности, имеющий программное обеспечение.

При первичном обращении в ЦПС женщина получает на руки анкету следующего содержания:

1. Ф.И.О.
2. год рождения, возраст.
3. адрес.....
4. состоите ли в браке.....
5. перенесенные заболевания.....
6. беременность:
 - а) не было (подчеркнуть) б) была (подчеркнуть)
— сколько было беременностей.....
 - исход предыдущих беременностей.....
7. гинекологические заболевания.....
8. характер менструального цикла:
 - а) продолжительность.....
 - б) регулярность
 - в) болезненность

Эту анкету женщина заполняет самостоятельно, с последующим занесением данных в компьютер, или данные сразу заносятся в компьютер оператором. При первичной явке пациентке рекомендуется пройти тестирование у психолога, по результатам которого специалист дает заключение о состоянии психофизиологического статуса женщины, на основании определения уровня реактивной тревожности по Спилбергеру и Тейлору, ка-

тативно-имагинативного переживания образов по Н. Leuner, методов для выявления нарушений полоролевой идентификации с высоким уровнем тревожности и других признаков глубинных невротических конфликтов. Данное заключение заносится в компьютерную базу данных этой пациентки.

После анкетирования и психологического тестирования женщина направляется на прием к врачу акушеру–гинекологу. На основании данных анкетирования, для удобства поиска и статистической обработки информации, женщина распределяется в одну из четырех групп наблюдения (рис. 29).



Рис. 29. Выделение основных групп при первичном обращении женщин в ЦПС

1-я группа – группа потенциального риска по развитию *плацентарной недостаточности* – женщины в возрасте до 18 лет (беременные) и женщины старше 30 лет, планирующие 1-ую беременность.

2-я группа – женщины в возрасте от 19 до 30 лет включительно, планирующие 1-ую беременность или первобеременные.

3-я группа – группа потенциального риска по развитию *плацентарной недостаточности* – женщины репродуктивного возраста, страдающие привычным невынашиванием беременности.

4-я группа – женщины репродуктивного возраста, планирующие повторную беременность, с благоприятным исходом, но патологическим течением предыдущей беременности.

При первичном обращении женщины к акушеру-гинекологу, врач уточняет интересующие его моменты из анамнеза и в соответствии с полученными дополнительными данными и группой наблюдения вырабатывает дальнейшую тактику ведения женщины.

В помощь врачу предлагается несколько схем ведения пациенток в зависимости от их принадлежности к той или иной группе наблюдения.

Алгоритм ведения I группы

На первом этапе женщине предлагается пройти обследование на наличие урогенитальных инфекций методом *полимеразно-цепной реакции* (ПЦР). При отрицательных результатах обследования (отсутствие возбудителей урогенитальных инфекций) женщине сразу назначается курс профилактического лечения по схеме: (*пирроксан+фитоэджидистероиды*) + *леветон*, направленный на коррекцию программ адаптации и предотвращение развития дизадаптации во время настоящей беременности (женщины до 18 лет включительно) или при наступлении беременности (женщины старше 30 лет, планирующие 1-ую беременность). Определение состояния программ адаптации до начала лечения является не обязательным, так как в данных возрастных группах, даже при нормальном состоянии программ адаптации на момент исследования, велик риск срыва адаптационных механизмов и развития дизадаптации, а, следовательно, и патологии беременности, особенно в группе юных первобеременных.



Рис. 30. Алгоритм ведения I группы

При положительных результатах (обнаружение возбудителей уrogenитальных инфекций) возможно два варианта:

- на этапе планирования беременности женщина сначала проходит курс специального лечения, а потом с ней продолжает работать врач акушер-гинеколог;

- у беременных женщин при наличии положительного ответа по ПЦР, в зависимости от ситуации, возможно параллельное специальное лечение и наблюдение у врача акушера-гинеколога, с прохождением курса профилактического лечения по схеме: *(пирроксан+фитозкдистероиды) + леветон*.

После проведенного лечения женщина продолжает наблюдаться у врача женской консультации или центр планирования семьи, осуществляется лабораторный контроль за состоянием программ адаптации, и при необходимости (проявление дисадаптации по данным лабораторных исследований) проводится повторный курс лечения по указанной выше схеме.

Женщине по окончании наблюдения выдается «Итоговый лист», который может быть предъявлен при последующем обращении в женскую консультацию или центр планирования семьи.

Форма итогового листа

1. Ф.И.О.....
2. год рождения.....
3. в течение какого времени наблюдалась в ЦПСИР или ЖК
4. анамнез.....
5. результаты психологического тестирования (заключение)
6. результаты обследования на наличие уrogenитальных инфекций (ПЦР)
– заключение.....
7. состояние программ адаптации (динамика на протяжении.....
8. лечение: содержание, кратность курса
9. причина прекращения наблюдения
- а) если наблюдалась беременная женщина, то отражается:
исход беременности
- доношенность новорожденного.....
- состояние при рождении (по Апгар, баллы).....
- рост.....
- вес.....

Примечание к пункту 7 «Итогового листа»: заключение о состоянии программ адаптации производится на основании анализа величин $ИП_{длпс}$, $ИП_{длап}$ (не беременные женщины), $К_{длпс}$ и $К_{дас}$ (беременные женщины), подтверждается состоянием иммунного статуса, результатами психологического тестирования. Или используются КАСПА и КАФФ.

Алгоритм ведения II группы

В данной группе выделяются две подгруппы:

Подгруппа 2.1 – первоберменные женщины:

а) с нормально протекающей беременностью – обследуются на состояние программ адаптации. При адекватном состоянии программ адаптации сроку беременности не прогнозируется развитие во время данной беременности плацентарной недостаточности, угрозы прерывания и невынашивания беременности вследствие дизадаптации. Этим женщинам не проводится курс профилактического лечения. Им рекомендуется дальнейшее обычное наблюдение по беременности у врача женской консультации.

б) с угрозой прерывания беременности – если у женщин данной подгруппы еще при отсутствии клинических проявлений, на основании определения состояния противосвертывающей, антиоксидантной систем крови, выявляется нарушение состояния программ адаптации, то, не дожидаясь развития указанной выше патологии беременности, проводится курс лечения по схеме: (*пирроксан + фитоэкдистероиды*) + *леветон* (под лабораторным контролем состояния системы гемостаза, антиоксидантной, иммунной системы, так как это отражает состояние программ адаптации). После завершения курса лечения, на протяжении беременности за женщиной продолжается наблюдение, проводится периодический (каждые 1,5-2 месяца) контроль за состоянием программ адаптации, и при необходимости курс лечения повторяется. При завершении наблюдения женщине на руки выдается «Итоговый лист».

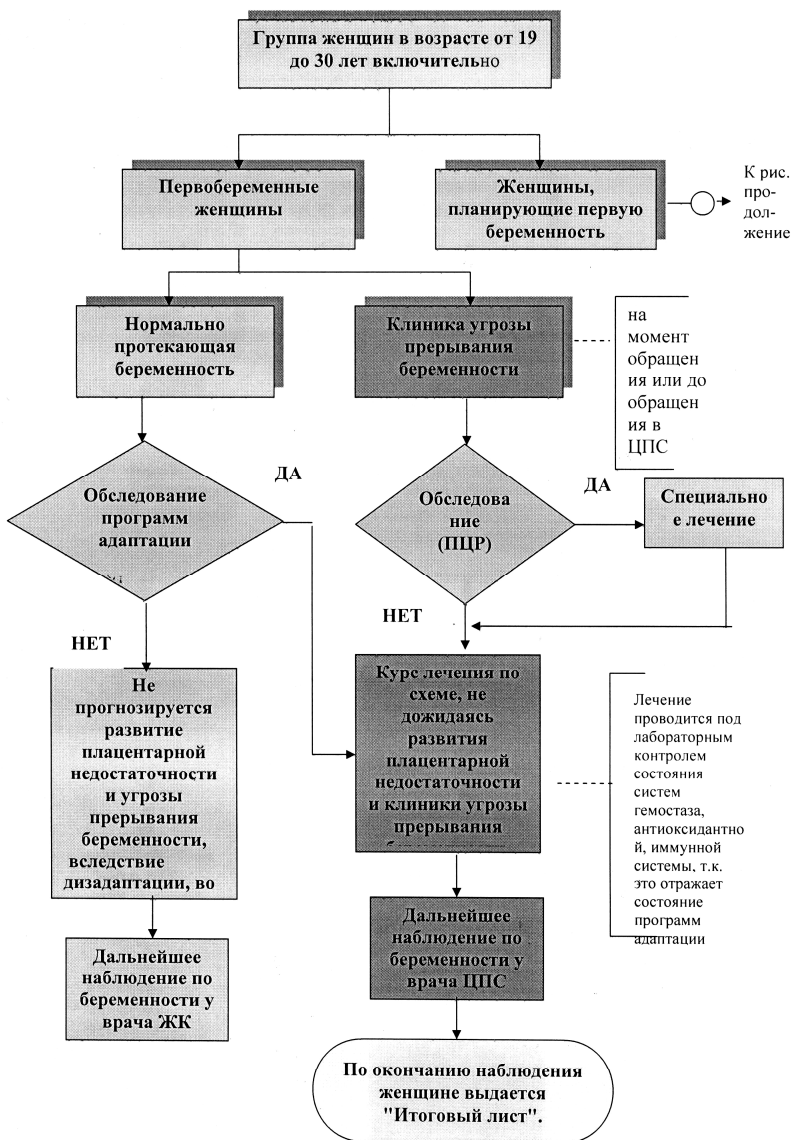


Рис. 31. Алгоритм ведения II группы (начало)

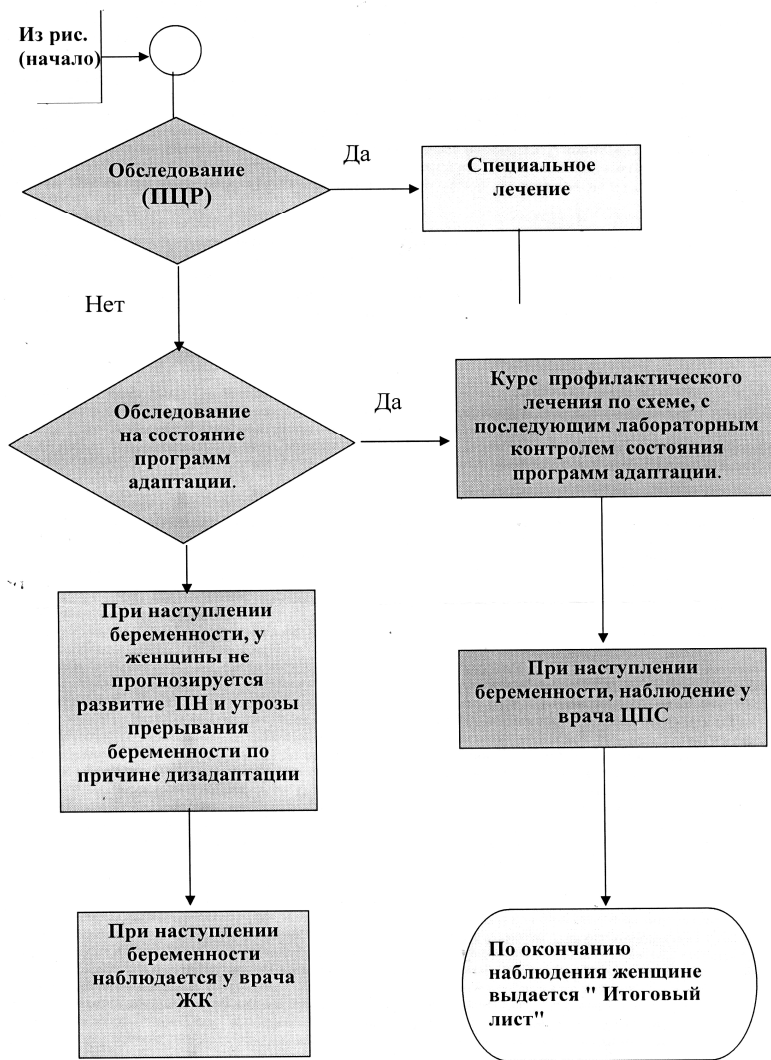


Рис. 31. Продолжение

Подгруппа 2.2 – женщины, планирующие 1-ую беременность.

Алгоритм ведения данной подгруппы женщин начинается стандартно, с проведения обследования на наличие урогенитальных инфекций. При положительных результатах ПЦР, женщина сначала проходит курс специального лечения с последующим контролем эффективности лечения. Дальнейшая тактика ведения данной подгруппы является общей, как для женщин с отрицательным результатом ПЦР, так и для женщин с положительным результатом ПЦР до проведения курса специального лечения: проводится обследование состояния программ адаптации способом догестационной диагностики предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности. При отсутствии дизадаптации ($ИП_{длпс} \geq 0,6$ и $ИП_{длап} \geq 0,5$), в случае наступления беременности у женщин не прогнозируется развитие ПН, угрозы прерывания беременности, невынашивания беременности в следствии дизадаптации. Рекомендуется стандартное наблюдение по беременности у врача женской консультации.

Если при проведении обследования выявляется сбой адаптационных механизмов ($ИП_{длпс} \leq 0,4$ и $ИП_{длас} \leq 0,2$), то женщине назначается курс профилактического лечения по схеме: (*пирроксан + фитоэкдистероиды*) + *леветон*, с последующим лабораторным контролем состояния программ адаптации. При наступлении беременности у женщин, относящихся к данной подгруппе, также как и у женщин, попавших в «пограничную зону» по предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* по фактору динамики антисвертывающего и антиоксидантного потенциалов крови, продолжается наблюдение за состоянием программ адаптации и при необходимости проводится профилактический курс лечения по указанной выше схеме, с целью предотвращения развития состояния дизадаптации на ранних сроках беременности. По завершению наблюдения, на женщину заполняется «Итоговый лист», информация вносится в компьютерную базу данных, а копия выдается на руки.

Алгоритм ведения III группы.

На первом этапе, как и в других группах наблюдения, женщины обследуются на наличие урогенитальных инфекций. При

положительных результатах ПЦР, сначала проводится курс специального лечения, и только потом назначается курс лечения по схеме: (*пирроксан + фитозкдистероиды*) + *леветон*, направленный на коррекцию программ адаптации и, как следствие, предотвращение развития *плацентарной недостаточности* и невынашивания беременности из-за дизадаптации. Лечение проводится на догестационном этапе под контролем за состоянием системы гемостаза, антиоксидантной и иммунной систем в течение нескольких менструальных циклов, при необходимости проводится повторный курс лечения по схеме. При наступлении беременности, женщине рекомендуется продолжить наблюдение по данной программе с проведением контроля за состоянием программ адаптации и возможной их коррекцией.

Алгоритм ведения IV группы.

На первом этапе, как и в предыдущих группах, женщины проходят обследование на наличие возбудителей урогенитальных инфекций. При положительных результатах ПЦР, сначала проводится курс специального лечения, и только после этого женщины проходят обследование состояния программ адаптации. При отрицательных результатах ПЦР, женщины сразу проходят обследование состояния программ адаптации. Если при данном обследовании у женщин не выявляется сбой в работе адаптационных программ, то при наступлении беременности или во время данной беременности не прогнозируется развитие *плацентарной недостаточности* или угрозы прерывания беременности. Рекомендуется продолжать традиционное наблюдение за течением беременности у врача женской консультации.

В случае выявления состояния дизадаптации, женщинам, планирующим повторную беременность или повторно беременным, проводится курс профилактическо-восстановительного лечения по схеме: (*пирроксан + фитозкдистероиды*) + *леветон*, с последующим лабораторным контролем за состоянием программ адаптации. Для небеременных женщин – определение $ИП_{длпс}$ и $ИП_{ддас}$, для беременных женщин – определение $K_{дас}$. При наступлении повторной беременности или у повторно беременных женщин, после проведенного курса лечения, один раз в триместр (при необходимости чаще) проводится лаборатор-

ный контроль за состоянием программ адаптации. Возможно проведение повторного курса лечения по такой же схеме. Наблюдение по беременности проводится врачом акушером-гинекологом с учетом алгоритма ведения данной группы пациенток. По завершению наблюдения выдается «Итоговый лист», указанного выше образца.

Описанный алгоритм имеет программное обеспечение.

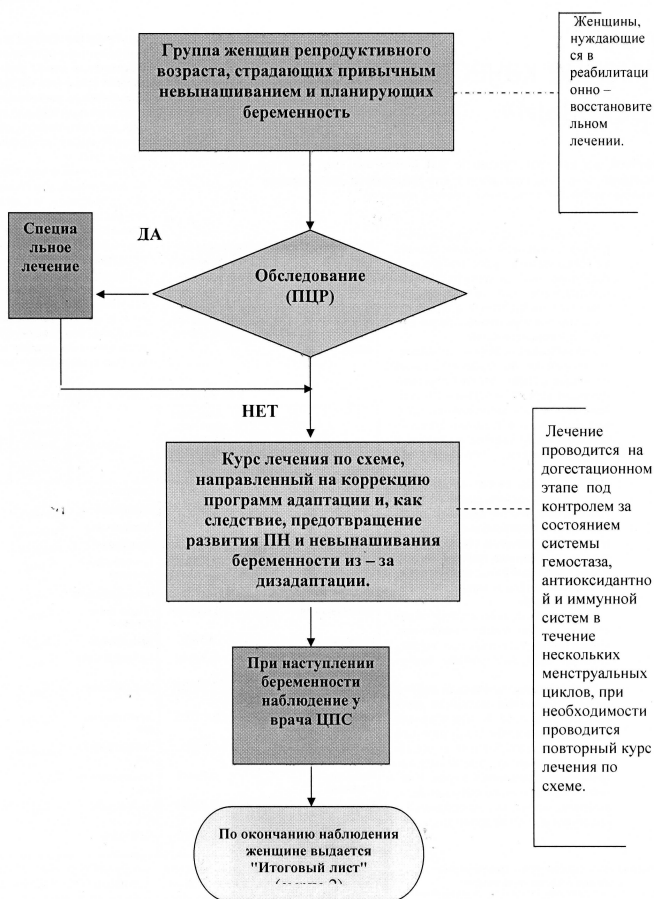


Рис. 32. Алгоритм ведения III группы

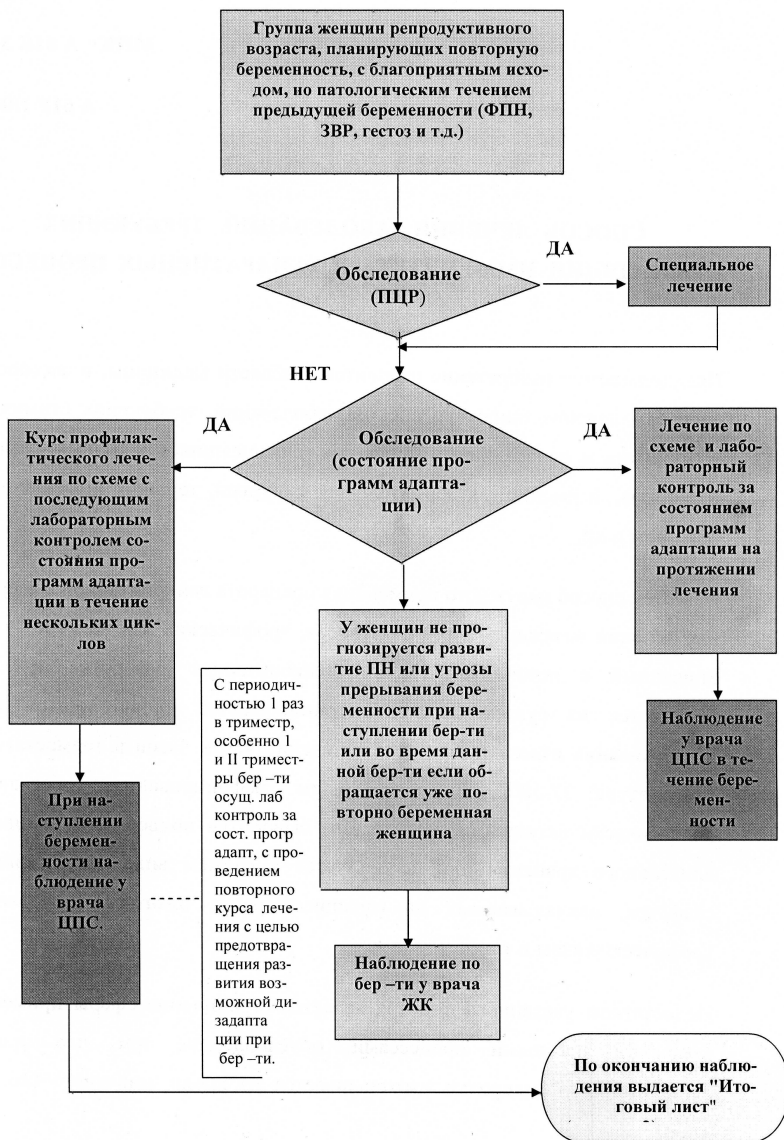


Рис. 33. Алгоритм ведения IV группы

2. Автоматизированное управление

На основании методов диагностики и коррекции состояния программы адаптации женщин репродуктивного возраста и практических рекомендаций по ведению данного контингента пациентов, разработан алгоритм (рис. 33) и программный комплекс, позволяющий использовать современные информационные технологии в медицинской практике с целью:

- автоматизации процессов диагностики;
- наполнения статистической базы.

Данный программный комплекс включает базу данных пациентов, характеристики анализов крови, определяющие соотношения для обоснования необходимости лечения, интерфейс программы.

Внутренний язык программирования – стандартный алгоритмический язык высокого уровня C++. Программный комплекс написан в среде визуального программирования Borland C++ Builder 5.0. Вычислительный комплекс может быть реализован на персональной ЭВМ в операционной системе Windows. Программа представляет собой самостоятельное приложение. На рис. 35–39 показан интерфейс программы на различных этапах работы.

Рассмотрим кратко методику работы с программой. Работа программы возможна в двух режимах: в режиме просмотра данных и в режиме ввода или редактирования. Для предотвращения несанкционированного доступа к базе данных предусмотрен пароль входа в систему.

Работа начинается с ввода или выбора анкетных данных конкретной пациентки. Следующим шагом является введение результатов лабораторных исследований в электронную таблицу блока диагностики, с последующим автоматическим вычислением диагностических параметров – $ИП_{длпс}$, $ИП_{длап}$, $K_{дас}$ (рис. 38 или 39). В зависимости от результатов диагностического блока принимается решение о необходимости проведения фармакологической коррекции (рис. 40).

Рассмотренный программный комплекс предназначен для работы женских консультаций, центров планирования семьи и акушерско-гинекологических стационаров.

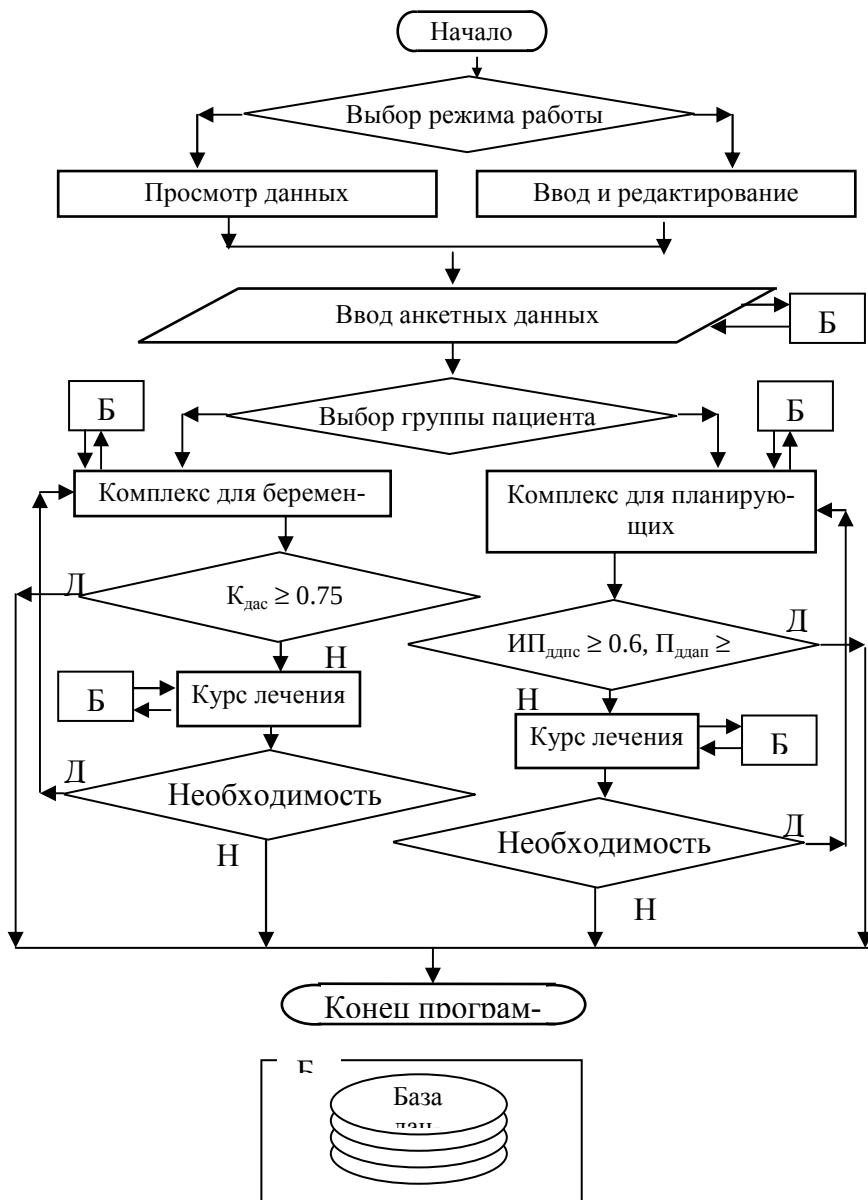


Рис. 34. Блок-схема алгоритма программы управления

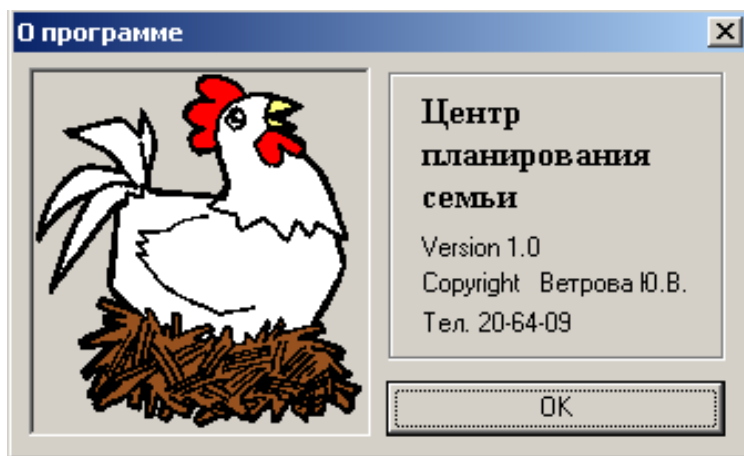


Рис. 35. Титульная страница программы

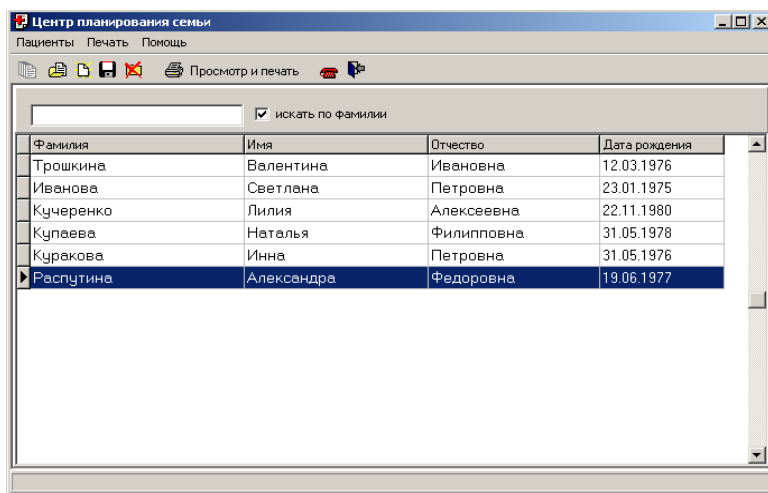


Рис. 36. Страница ввода анкетных данных

Центр планирования семьи

Пациенты Печать Помощь

Просмотр и печать

Фамилия: Трошкина Имя: Валентина Отчество: Ивановна

Дата рождения (дд.мм.гггг): 12.03.1976 Состоите ли в браке: Да

Адрес места жительства:
г.Тула, ул.Демидова, д.21, кв.88

Дата обращения (дд.мм.гг)	Окончание наблюдения
15.01.2001	15.04.2001
22.06.2001	11.09.2001

Беременность на момент обращения: Нет

Предьдущие беременности: 0

Результаты лабораторных исследований

Анамнез Менструальный цикл Курс лечения Завершения наблюдения Неворожденный

Заболевания:

Рис. 37. Вторая страница ввода анкетных данных

Лабораторные исследования (неберемен.)

Трошкина Валентина Ивановна Дата обращения: 15.01.2001

Противосвертывающие Антиоксидантные Иммунный статус Биогенные амины Психифиз.статус Заключение по лиссл

Единицы измерения	1-й день мц		3/4 мц	
	Норма	Индивидуальное значение	Норма	Индивидуальное значение
Гепарин				
Антитромбин III				
Плазмин				
Фибриноген				
alfa2 - макроглобулин				
alfa1 - антитрипсин				

Рис. 38. Страница ввода комплекса обследования для беременных

Лабораторные исследования (берем.)

Трошкина Валентина Ивановна Дата обращения : 15.01.2001

Противосвертывающие Антиоксидантные Иммунный стат. Биогенные амины Психофиз. стат. Заключение по лиссл

Единицы измерения	1-й триместр		2-й триместр		3-й триместр	
	Норма	Индивидуальное значение	Норма	Индивидуальное значение	Норма	Индивидуальное значение
Гепарин						
Антитромбин III						
Плазмин						
Фибриноген						
alfa2 - макроглобулин						
alfa1 - антигипсин						

Рис. 39. Страница ввода комплекса обследования для небеременных

Лабораторные исследования (неберем.)

Трошкина Валентина Ивановна Дата обращения : 15.01.2001

Противосвертывающие Антиоксидантные Иммунный статус Биогенные амины Психофиз. статус Заключение по лиссл

Индивидуальный показатель динамики депрессии противосвертывающей системы

Индивидуальный показатель динамики депрессии антиоксидантной системы

Состояние иммунной системы

Психофизиологический статус

Заключение врача :

Рис. 40. Страница заключительных данных

Доказано, что только правильное гетерохронное доминирование СПА и КПА способствует нормальному протеканию физиологических процессов (менструальный цикл, беременность). *Плацентарная недостаточность* или привычное невынашивание нейроэндокринного генеза есть ни что иное, как дизадаптация женского организма к развивающемуся плоду. Это проявляется в сбое гетерохронного доминирования СПА и КПА при беременности со всеми вытекающими патофизиологическими реакциями организма. Вследствие этого становится логически обоснованной связь между диагностикой *плацентарной недостаточности* и соответствующими адаптационными свойствами организма, ее лечением и технологиями коррекции адаптационной направленности организма. По адаптационным возможностям женского организма, проявляющимся в менструальном цикле, можно прогнозировать предрасположенность (либо ее отсутствие) к развитию *плацентарной недостаточности* в период гестации. Таким образом, менструальный цикл можно считать некоторым аналогом всего периода беременности, имеющего другой масштаб времени.

Данное положение делает крайне актуальной разработку способа догестационной диагностики предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* во время беременности на основе оценки состояния программ адаптации в период менструального цикла. Посредством введения четких количественных критериев, рассчитываемых по группам показателей крови, характеризующих СПА и КПА, нами разработаны такие диагностические патентозащищенные способы. Они позволяют с достоверностью ранжировать характеризующую ими предрасположенность к развитию *плацентарной недостаточности* по степени риска неблагоприятного исхода, что важно для профилактического акушерства.

Возможность прогноза сделала целесообразной разработку способа коррекции адаптационных программ женского организма путем воздействия на первопричину дизадаптации, т.е. формирование воздействия, восстанавливающего правильное чередование СПА и КПА, характерное для нормально протекающей беременности. На этом принципе разработан универ-

сальный (на этапе планирования беременности и ранних сроках гестации) патентозащищенный способ фармакологической коррекции программ адаптации женского организма к процессам гестации.

Резюме

Совокупность разработанных способов диагностики и коррекции позволила системно подойти к проблеме управления программами адаптации женского организма на этапах планирования и развития беременности. Данные способы, совместно с общим алгоритмом управления и разработанным для его реализации программным комплексом, существенно совершенствуют научно-методическую базу профилактического акушерства. В итоге можно заключить, что полученные результаты исследований открывают перспективу системного и эффективного внедрения новых медицинских технологий в процессы управления адаптацией женского организма в период перестройки его физиологии во время гестации. В конечном итоге это должно положительным образом сказаться на процессах репродукции в современном обществе.

ГЛАВА VII

АКУПУНКТУРА ПРИ ПОДГОТОВКЕ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

В настоящее время, учитывая увеличение частоты экстрагенитальной и акушерской патологии у беременных значительно возрастает количество женщин, нуждающихся в досрочном родоразрешении. Основной задачей при этом является подготовка организма беременной к родам, в том числе и шейки матки. Существование разнообразных методик и многочисленных исследований, посвященных поиску оптимального способа подготовки к родам, означают, что эта проблема остается нерешенной и одной из актуальных в современном акушерстве (Глаголева Е.А., 2000; Серов В.Н., 2001).

Нами проведен сравнительный анализ эффективности применения ИРТ, гормонотерапии, ламинарий для подготовки организма беременной женщины к родам. Отличительной особенностью ламинарий явилось их местное действие. Акупунктура и гормонотерапия подразумевала системность действия без сопутствующего влияния на маточную сократительную активность.

Для решения поставленных задач было обследовано и пролечено 102 беременные женщины.

В I группе (n=53) подготовка к родам осуществлялась с помощью акупунктуры в виде классического иглоукалывания. Воздействие осуществлялось гармонизирующим действием с пребыванием игл в акупунктурных точках в течение 25 минут. На один сеанс использовалось 3-4 точки. Начинали и заканчивали терапию точками общего действия. Наиболее часто использовали точки Gi4, Gi11, E36, AT55. Как правило, со второго-третьего сеансов включали «групповые Ло для иньских и яньских каналов». Сеансы назначались ежедневно в утренние часы. Рецепт терапевтического воздействия составлялся строго индивидуально. Курс лечения состоял от 1 до 7 сеансов и предусматривал обеспечение ослабления симпатического тонуса и умеренное повышение холинергического влияния. На фоне режима,

сбалансированной диеты использовали корпоральные и аурикулярные точки за исключением точек, обладающих способностью повышать тонус матки. Наиболее часто использовали точки меридианов МС, F, P, V и АТ55. Проводился тщательный контроль за общим состоянием пациентки и внутриутробным состоянием плода. Осложнений в процессе лечения не было. Все женщины отмечали улучшение общего состояния, нормализацию и удлинение времени ночного сна, появление желания отдыха днем, психического и физического расслабления, постепенное исчезновение чувства тревоги и страха. Ответная реакция в процессе акупунктуры отмечалась у всех женщин.

Во II группе (n=23) подготовку к родам проводили с помощью гормонотерапии – 0,3 мл – 2% масляного раствора синестрола внутримышечно 2 раза в день, 2,0 мл – 2% раствора папаверина внутримышечно 2 раза в день, 20,0 мл – 40% раствора глюкозы внутривенно струйно 1 раз в день, 3,0 – мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутривенно струйно 1 раз в день, 100 мг кокарбоксилазы внутривенно струйно 1 раз в день. Проводились от 1 до 2 курсов подготовки, каждый из которых состоял из 3-5 сеансов.

В III группе (n=26) подготовка к родам осуществлялась с помощью натуральных ламинарий размерами 4*2*60 мм («Галекс», Россия).

После введения гинекологических зеркал шейку матки и влагалище пациенток обрабатывали антисептическим раствором. Извлекали ламинарии из упаковки с соблюдением условий стерильности. Шейку матки фиксировали пулевыми щипцами и, захватив с помощью длинного зажима дилататор за конец с нитью, вводили его в цервикальный канал, заходя за область внутреннего зева. Необходимо отметить, что каждый последующий стержень вводится строго параллельно предыдущему и придерживается в месте введения 15 секунд для предотвращения выталкивания его из цервикального канала за счет сокращений матки. Затем, во влагалище вводили фиксирующий тампон, смоченный антисептическим раствором, снимали пулевые щипцы и извлекали гинекологические зеркала. Утром, через 14-16 часов после введения, удаляли фиксирующий тампон и дилаторы.

При неэффективности процедуры проводилось повторное введение ламинарий.

Изучался психофизиологический статус женщин. Использован тест самооценки уровня тревожности на момент обследования, разработанный Ч.Д. Спилбергером (США) и адаптирован Ю.Л. Ханиным (1976). Интерпретировали тест следующим образом: до 30 – низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность.

Осуществлялась психодиагностика с использованием личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора (1953). Опросник предназначен для измерения уровня тревожности (утверждения входят в состав тестовой программы ММРІ в качестве дополнительной шкалы). Адаптирован Немчиновым Т.А. (1966). Суммарная оценка: 40-50 баллов рассматривалась как показатель очень высокого уровня тревожности; 25-40 баллов свидетельствовал о высоком уровне тревоги; 15-25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне; 5-15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне; 0-5 баллов – о низком уровне тревоги.

Все исследования осуществлялись в утреннее время (10-12 часов) в условиях оптимальных параметров температуры воздуха комнаты (22-23°C), влажности (60-70%), и атмосферного давления (750-760 мм рт ст).

Родовозбуждение при незрелой шейке матки связано с повышенным количеством различных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода (аномалии родовой деятельности, затяжные роды, внутриутробное страдание плода, родовой травматизм) (Глаголева Е.А., Никонов А.П., 2000). По данным литературы (Вельховер Е.С., Никифоров В.Г., 1984), частота незрелой шейки матки перед своевременными родами составляет для первородящих 16,50%, а при сопутствующих соматических заболеваниях, гинекологической и акушерской патологии эти показатели возрастают. В нашем исследовании все женщины были первородящими; 64,71% пациенток – первобеременными, вне брака были 27,45% беременных. Так, при доношенной беременности и «незрелой» шейке матки 30,39% пациенток имели фоновую патологию шейки матки, у 21,57% женщин в анамнезе были воспалительные заболевания органов малого таза. Из соматической патологии наиболее часто встречались за-

болевания мочевыводящих путей (15,69%) и дыхательной системы (16,67%). Частота отдельных осложнений беременности была различной: хроническая внутриутробная гипоксия плода наблюдалась у 4,91% беременных; гестоз – у 37,25% женщин; патологический прелиминарный период – у 8,82%. Гинекологические и соматические заболевания, осложнения беременности могли повлиять на отсутствие биологической готовности к родам у данных беременных. Наши данные согласуются с данными (Капленко О.В., 2001), в которых данный контингент женщин отнесется к группе повышенного риска.

Следует отметить, что изолированные показания к родоразрешению встречались достаточно редко, гораздо чаще поводом для прединдукционной подготовки к родам служило их сочетание. Характер и тяжесть показаний, а также наличие экстрагенитальной патологии принимались во внимание при выборе метода подготовки шейки матки к родам, что согласуется с данными литературы (Серов В.Н., 2001).

В связи с вышесказанным особое значение имеют методы, воздействие которых позволяет осуществить наиболее физиологическую подготовку к родам, а также исключить или значительно снизить медикаментозную нагрузку на организм беременной. Одним из таких методов является ИРТ с ее возможностью изменять регуляцию ВНС и влиять на психоэмоциональный статус (Жаркин А.Ф., 1886; Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А., 1988).

Для оценки готовности организма беременной к родам проводилось определение состояния ВНС, психоэмоционального статуса, степени «зрелости» шейки матки по шкале Bishop. Необходимость включения состояния ВНС в комплексную оценку готовности организма к родам связано с тем, что она является физиологическим компонентом гестационной доминанты (Юсеф Бади Аль Асаф, 1984) и повышение холинергической активности крови в конце беременности является одним из важнейших факторов начала родовой деятельности (Назаренко Е.И., 2000). Включение в комплексную оценку готовности организма беременной к родам психоэмоционального состояния связано с тем, что наличие высокого уровня тревожности накануне родов, выявленного с помощью различных тестов, ведет к эмоциям напряжения, беспокойства, озабоченности, нервозности, сопрово-

ждается активизацией ВНС (в частности, симпатической) и является одним из факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на адаптационные возможности организма в стрессовых ситуациях, в том числе и во время беременности и родов.

Нами выявлено, что накануне родов у беременных всех трех групп перед проведением какой-либо терапии преобладал симпатический тонус, что согласуется с данными литературы (Жаркин А.Ф. и соавт., 1981), которые свидетельствуют, что с наступлением беременности значительно повышается порог возбудимости ВНС (Жаркин А.Ф., 1991). Наблюдается прогрессирующее нарастание тонуса обоих отделов ВНС с преимущественным усилением симпатического влияния. Примерно с 38-й недели беременности начинает понижаться порог возбудимости, с повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС. В дальнейшем, при подготовке к родам различными методами мы получили достоверно различающиеся данные. Если во II и III группах ВИ на 5-ый день терапии составил $+21,40 \pm 12,18$ и $+22,76 \pm 9,10$ соответственно, то в I группе он был равен $-16,16 \pm 9,52$. Реакция на проведение клино-ортостатических проб и пробы Даньини-Ашнера также свидетельствовала о нарастании тонуса парасимпатического отдела ВНС в I группе. По данным КИГ в I группе в процессе терапии происходило увеличение ΔX и уменьшение АМо, ИВР, ИН, ПАРС, что указывало на хорошие адаптационно-компенсаторные возможности женщин данной группы в процессе их подготовки к родам, то есть на преобладание парасимпатического тонуса над симпатическим. Полученные данные свидетельствуют о более физиологическом влиянии ИРТ на организм беременной при ее подготовке к родам, приводя к значительному сдвигу вегетативного тонуса в сторону парасимпатикотонии, что согласуется с данными литературы: за несколько часов до наступления регулярной родовой деятельности возникает резкое преобладание холинергических реакций (Жаркин А.Ф., Фофанов С.И., 1990).

Повышение парасимпатического тонуса оказывало благоприятное влияние на процессы «созревания» шейки матки. Гормонотерапия и палочки ламинарий практически не оказывали никакого действия на ВНС (использование гормонов даже приводило к еще большему сдвигу вегетативного тонуса в сторону

симпатикотонии). Таким образом, наши данные подтверждают точку зрения о том, что препараты эстрогенов не оказывают благоприятного влияния на процессы «созревания» шейки матки.

При изучении психоэмоционального состояния женщин всех трех групп накануне родов выявлен средний с тенденцией к высокому и высокий уровень тревожности, что, возможно, было связано с реакцией женщины на предстоящие роды: страхом, незнанием, неумением вести себя в родах. На 5-й день терапии во II и III группах уровень тревожности практически не снижался (у пациенток, применявших ламинарии, отмечался значительный рост этого показателя), что связано с преимущественно местным действием указанных препаратов. Рост уровня тревожности у пациенток, применявших для подготовки к родам палочки ламинарий, возможно, также связан с тем, что у 73,21% женщин введение ламинарий сопровождалось появлением болезненных ощущений внизу живота; болезненные ощущения на фоне использования ламинарий появляются в 62,11% наблюдений. При использовании *акупунктуры, иглорефлексотерапии* (ИРТ) выявлено значительное снижение уровня тревожности, что подтверждается данными многофакторного анализа (коэффициенты уравнений регрессии составили 0,744; 0,852; 2,575). Особенно благоприятно ИРТ влияла на уровень реактивной тревожности, способствуя ее снижению с уровня средней ($31,02 \pm 6,20$ баллов) до уровня низкой ($27,81 \pm 6,28$ баллов). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии ИРТ на психологический компонент гестационной доминанты за счет снижения уровня тревожности, которая является одним из факторов риска, оказывающих неблагоприятное действие на адаптационные возможности организма в стрессовых ситуациях, в том числе и во время беременности и родов. Применение ИРТ способствует формированию родовой доминанты и созданию оптимальной биологической готовности к родам. В этой связи следует предположить и то, что создание родовой доминанты определяет изменения других органов, отражающих биологическую готовность, в частности «зрелость» шейки матки. Полученные нами данные подтверждают данный тезис. При сравнительном многофакторном анализе полученных результатов было установлено, что применение ИРТ является наиболее

эффективным способом подготовки шейки матки к родам, вызывая значительное увеличение индекса Bishop уже с первых сеансов терапии (средняя динамика индекса Bishop составила $+4,17 \pm 0,66$ баллов). Применение гормонов и палочек ламинарий оказались значительно менее эффективными способами подготовки к родам (средняя динамика индекса Bishop составила $+1,83 \pm 0,05$ и $+1,57 \pm 0,75$ баллов соответственно). Палочки ламинарий при подготовке организма беременной к родам являются наименее физиологическим методом, так как они меньше всего способствуют «созреванию» шейки матки и практически не влияют на состояние родовой доминанты: как на физиологический компонент (состояние ВНС), так и на психологический компонент (уровень тревожности). Наши данные отличаются от данных литературы, которые свидетельствуют о 81% эффективности при использовании ламинарий. Возможно, различие данных связано с тем, что авторы применяли данный метод и у повторнородящих женщин, в то время, как мы использовали его только у первородящих. Поэтому данный метод терапии нельзя рассматривать с позиции функциональной системы и желательно применять только в исключительных случаях.

Большой интерес представляют исследования влияния методов подготовки шейки матки на плод, так как хроническая внутриутробная гипоксия плода и перенашивание беременности (и, возможно, сопутствующая этому плацентарная недостаточность) чаще других осложнений беременности служат показаниями к подготовке шейки матки к родоразрешению – 33,71% и 38,77% соответственно. В процессе подготовки организма беременной к родам в I группе произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение итогового индекса КТГ на $0,83 \pm 0,35$ баллов и составило $7,96 \pm 0,58$ баллов, что было достоверно выше, чем в II и III группах: в III группе динамика увеличения итогового индекса *кардиотокографии* (КТГ) произошла лишь на $0,04 \pm 0,02$ балла ($p > 0,05$) и составила $7,35 \pm 0,62$ баллов; во II группе произошло уменьшение итогового индекса КТГ на $0,4 \pm 0,3$ балла и он составил $7,47 \pm 0,49$ баллов. Выраженное положительное влияние ИРТ на внутриутробное состояние плода, по сравнению с гормонами и палочками ламинарий, можно объяснить воздействием акупунктуры как на физиологический, так и на психологический

компоненты гестационной доминанты, в которой плод является полноценным участником ее формирования и развития; а также за счет устранения вегетативно-сосудистых нарушений, анти-спазматического действия, нормализации трофики тканей (Лувсан Г., 1995), что подтверждается данными доплерографии (снижение процента нарушений маточно-плацентарного кровотока I степени в 2 раза, и II степени – на 3,57% (исходный уровень составил 9,09%).

По данным литературы, при «незрелой» или недостаточно «зрелой» шейке матки роды в 57,21% случаев сопровождаются преждевременным излитием околоплодных вод, в 44,24% – аномалиями родовой деятельности и, в результате, у 16,37% пациенток проводятся оперативные вмешательства. Частота преждевременного излития околоплодных вод достоверно выше была при использовании ламинарий. Продолжительность безводного промежутка в данной группе составила $410,96 \pm 234,41$ мин. Во второй группе – $362,61 \pm 196,01$ мин. Наименьшая продолжительность безводного промежутка зарегистрирована при использовании ИРТ ($231,70 \pm 132,64$ мин), что способствует снижению инфекционных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны новорожденного.

При анализе аномалий родовой деятельности по группам представляет интерес наименьшая частота их встречаемости в I группе – в 9,43% наблюдений, что почти в 4,5 раз реже, чем мы находим по данным литературы. Снижение аномалий родовой деятельности в данной группе ведет к снижению процента оперативного родоразрешения до 1,89%. Во II и III группах частота аномалий родовой деятельности соответствует данным литературы (43,49% и 46,15% соответственно). Полученные результаты подтверждают наличие взаимосвязи между исходной «незрелостью» шейки матки и последующим развитием патологии сократительной деятельности миометрия в родах.

Подготовка организма беременной женщины к родам с помощью ИРТ облегчает раскрытие шейки матки и позволяет значительно уменьшить продолжительность самопроизвольных родов, существенно снизить частоту родостимуляции и оперативного родоразрешения. По данным литературы, средняя про-

должительность неосложненных первых родов составляет 486-654 минут (Абрамченко В.В., 1997).

Средняя продолжительность родов в нашем исследовании варьировала от 456,32±130,41 мин (I группа) до 552,31±188,41 мин (III группа), что позволяет сделать вывод о положительном влиянии ИРТ на течение родового процесса. Отсутствие достоверного различия между общей продолжительностью родов в I и II группах связано с двумя наблюдениями планового кесарева сечения во II группе по поводу переносимости беременности и «незрелой» шейки матки.

Существенный интерес представляет частота оперативных вмешательств у пациенток, прошедших подготовку к родам. В I и III группах все операции кесарева сечения производились только в родах. Частота оперативных родов в этих группах составила 1,89% и 11,54%. При анализе показаний к кесареву сечению выявлено, что в I группе кесарево сечение проведено по поводу клинически узкого таза, в III группе 7,69% кесаревых сечений были проведены по поводу слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции и 3,84% – по поводу клинически узкого таза. Во II группе частота оперативных родов составила 17,39%. Важно отметить, что в 8,69% наблюдений кесарево сечение проводилось в плановом порядке ввиду отсутствия эффекта от подготовки организма беременной к родам и срока беременности 41-42 недели; в 8,69% наблюдений экстренное кесарево сечение проводилось по поводу дискоординации родовой деятельности (4,35%) и слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции (4,35%). Таким образом, ИРТ в рамках данного исследования позволила снизить процент кесарева сечения в несколько раз, что является важной проблемой современного акушерства.

При анализе структуры оперативных пособий в родах, включающих медикаментозный сон, родовозбуждение, родоусиление, амниотомию, наименее часто они регистрировались в I группе (18,89%), за исключением эпизиотомии, которая выполнена в 43,39% наблюдений. Во II группе оперативные пособия применялись почти в три раза чаще, чем в I группе (60,87%), эпизиотомия – в 30,43% наблюдений (основным показанием явились хроническая фетоплацентарная недостаточность и хро-

ническая внутриутробная гипоксия плода). При использовании ламинарий оперативные пособия в родах оказывались в 2,5 раз чаще, чем в I группе, и в 1,3 раза реже, чем во II группе (46,15%), эпизиотомия – в 46,15% наблюдений (основным показанием явился поздний гестоз).

При анализе родового травматизма матери важно отметить, что в I группе встречались только разрывы шейки матки I степени (1,89%), во II группе – I и II степени (по 8,69%), в III группе – разрывы шейки матки I, II и III степени (по 3,85%).

Изучение состояния новорожденных и оценка их при рождении по шкале Апгар показали достоверное различие между группами. Самые высокие показатели отмечались в I группе ($8,02 \pm 0,63$ баллов на первой минуте и $8,40 \pm 0,53$ баллов через пять минут); во II группе оценка новорожденных по шкале Апгар составила $7,61 \pm 0,92$ и $8,04 \pm 0,69$ баллов. Хуже обстановка была в III группе, где оценка по шкале Апгар составила $6,69 \pm 1,97$ и $7,58 \pm 1,71$ баллов, что связано с отсутствием влияния палочек ламинарий на функциональную систему мать-плацента-плод (практически не действует на гестационную доминанту) и слабым местным воздействием на процессы «созревания» шейки матки. Важно также отметить, что в III группе зарегистрировано одно наблюдение постнатальной смерти плода (на 5 сутки). Диагноз: Внутриутробная пневмония. Тяжелое перинатальное поражение ЦНС. Синдром угнетения. Судорожный синдром.

Нами было изучено течение послеродового периода во всех трех группах. В I группе послеродовый период протекал с осложнениями в 1,89% наблюдений (обострение хронического заболевания мочевыводящих путей). Во II группе послеродовый период осложнился в 17,38% наблюдений. Структуру осложнений составили: 8,69% – субинволюция матки; 8,69% – обострение хронического заболевания мочевыводящих путей. В III группе послеродовый период протекал с осложнениями в 7,7% наблюдений (в 3,85% – частичное расхождение послеоперационных швов на промежности; в 3,85% наблюдений – послеродовый эндометрит). Полученные результаты свидетельствуют о более частом развитии инфекционных осложнений в послеродовом периоде во II и III группах, что может быть связано с более длительным безводным промежутком в этих группах, с более

длительным течением родового акта, а также с большей кровопотерей. Кроме того, длительное нахождение ламинарий в цервикальном канале само по себе является фактором риска развития послеродовой инфекции.

Резюме

Следует отметить, что наиболее физиологическим действием на организм беременной женщины обладает акупунктура. Данный метод подготовки организма к родам способствует изменению тонуса ВНС в сторону парасимпатикотонии, снижает уровень тревожности, способствует более быстрому «созреванию» шейки матки. При применении акупунктуры снижается процент аномалий родовой деятельности, оперативных родов. Общая продолжительность родов, продолжительность безводного промежутка у данной категории пациентов также достоверно меньше, чем при использовании гормонотерапии и палочек ламинарий. Акупунктура не оказывает отрицательного воздействия на состояние новорожденного, снижает риск послеродовых инфекционных осложнений и травматизм матери и плода. Полученные данные позволяют рекомендовать применение акупунктуры на основе корпоральной и аурикулярной ИРТ, включающий использование точек общего действия, «групповых Ло для иньских и яньских каналов», точек меридианов MC, F, P, V и AT55 для подготовки беременных к родам в акушерских стационарах с учетом исходного состояния ВНС женщины, уровня тревожности, степени «зрелости» шейки матки, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и осложнений течения данной беременности.

ОСНОВНАЯ ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. Руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. – 672 с.
2. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска / В.В. Абрамченко. – Изд-во: МИА. – 2004. – 400 с.
3. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс–информ, 2008. – 272 с.: ил.
4. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских ВУЗов / Э.К. Айламазян. – СПб., 2000.
5. Акушерство. Курс лекций / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – 456 с.
6. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 196 с.
7. Астраух Н.В. Особенности процессов активации и продукции регуляторных цитокинов на локальном уровне при ПЭ / Н.В. Астраух, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина // Медицинская Иммунология. – М., 2001. – Т. 3. – С. 249.
8. Бабаева Ю.Д. Психологический тренинг для выявления ода-ренности / Под ред. В.И. Панова. М.: Молодая гвардия, 1997. – 278 с.
9. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Адаптационные возможности организма и понятие физиологической нормы// 18 Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова: Тез. докл. Казань; М.; ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 304
10. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие учения и современное состояние проблемы. – М.: Институт психологии РАН, 1995. – 128 с.
11. Брилли Г.Е., Панина Н.П. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на генетический аппарат клетки: Учебное пособие.– Саратов, 2000.
12. Вандюков Е.А., Мирумянц С.О. О динамике преобразования квазилинейчатых спектров флуоресценции антрацена в диффузные при атомных молекулярных столкновениях//Материалы докладов VIII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем».– 2001.– С. 26–29.
13. Вельховер Е.С., Никифоров В.Г. Основы клинической рефлексологии. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.
14. Волков В.Г. Система профилактики и ранней диагностики предраковых заболеваний шейки матки: Дисс. ... док.мед.наук. – Тула, 2002. – 295 с.

15. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хардарцева, С.Н. Гонтарева, В.М. Еськова.– Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010.– Т. I.– 298 с.

16. Глаголева Е.А. Подготовка шейки матки к родам (сравнительная эффективность применения динопростона, дилапана и натуральных ламинарий): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000. – 24 с.

17. Глаголева Е.А., Никонов А.П. Сравнительная эффективность современных средств для подготовки шейки матки к родам // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 26–29.

18. Гудков Г.В. Комплексное исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных с ПЭ / Г.В. Гудков, А.В. Поморцев, О.К. Федорович // Акушерство и гинекология. – 2001. № 5 – С. 45–50.

19. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Плацентарные белки беременности и механизмы адаптации в различные сроки гестационного процесса // Вестник новых медицинских технологий.– 1999. – Т.6. – № 1. – Приложение. – С. 43–44.

20. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Роль плацентарных белков в поддержании физиологических функций при нормально и патологически протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий –1999.–Т.6.–№ 2. – С.91–95.

21. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Особенности механизмов адаптации у женщин с нормальным и нарушенным репродуктивным циклом// Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. Второй Российский конгресс по патофизиологии. – М, 2000. – С. 218.

22. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Особенности психонейроиммунологических механизмов адаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Вестник новых медицинских технологий.–2000.– Т. 7–№ 2.– С. 100–105.

23. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов нормального репродуктивного цикла у женщин // Вестник новых медицинских технологий.– 2000.– Т. 7. – № 1,– С. 97–101.

24. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов при нормально протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий.– 2000.– Т. 7. –№ 3/4.– С. 105–109.

25. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Дармограй В.Н. и др. Новые возможности в лечении плацентарной дисфункции // Энтеросгель в гинекологии М.: ЗАО СИЛМА, 2001. – С. 2–5.

26. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III. / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012.– 186 с.

27. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том IV / Под ред. Хадарцева А.А., Тыминского В.Г., Гонтарева С.Н. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012.– 160 с.

28. Еськов В.М. Возможно ли построение некоторой общей, фундаментальной теории организации и функционирования биосистем. // Вестник новых медицинских технологий. – 2001.– Т. VIII., № 2. – С. 93–95.

29. Еськов В.М. Третья парадигма / В.М. Еськов. – Самара: ООО «Офорт», 2011. – 250 с.

30. Еськов В.М., Брагинский М.Я. Алгоритм анализа нормального или патологического изменения треморограмм человека в условиях статических или динамических нагрузок. – М.: РОСПАТЕНТ, 2000. – Свид. № 2000610599. – 1 л.

31. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Диагностика фазотона мозга путем изучения характерных частот в треморограммах человека с помощью вычислительного комплекса // Вестник новых медицинских технологий.– 2001. т. VIII. № 4. С. 15–18.

32. Еськов В.М., Степаненко П.Ю. Система поддержки интеллектуальной элиты в отдельном социуме и ее математическая модель // Одаренность: Рабочая концепция: Материалы I Международной конференции. – Самара, 2000. – С. 165–166.

33. Еськов В.М., Филатова О.Е., Степаненко П.Ю. Нужна ли государственная поддержка интеллектуальной молодой элиты в области естественных наук? // Одаренность: Рабочая концепция: Материалы I Международной конференции. – Самара, 2000. – С. 159–164.

34. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Теория устойчивости биосистем: от Ляпунова к синергетике // Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях: Всероссийская конференция, 13–15 мая 2009 г., Нижний Новгород: тезисы докладов / Рос. акад. Наук, Ин-т прикладной физики [и др]. – Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2009. – С. 54–56

35. Жаркин А.Ф. Значение рефлекторной диагностики и терапии для акушерства и гинекологии на современном этапе // Актовая речь. – Волгоград, 1986. – 26 с.

36. Жаркин А.Ф. Клинико-патогенетические основы психо-вегетативной регуляции в прогнозировании, профилактике и лечении ОПГ-гестоза: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 1991. С.24.

37. Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А. Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.

38. Жаркин А.Ф., Иванчук Н.В., Красюков А.П., Филиппова Л.И., Фофанов С.И. Влияние рефлексотерапии на нормализацию вегетативно-эндокринной регуляции при угрожающем прерывании беременности // Акушерство и гинекология. – 1981. – №5. – С.21-23.

39. Жаркин А.Ф., Фофанов С.И. Значение штриховой пробы в определении готовности организма беременной к родам // Акушерство и гинекология. – 1990. – №5. – С.66–67.

40. Жаров Д.Г. Секреты гирудотерапии или как лечиться пиявками. Ростов н/Д: «Феникс», 2003. – 320с.

41. Живогляд Р.Н. Об одном из альтернативных методов лечения гинекологических заболеваний. // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. – 2002. – №3. – С. 10–18.

42. Живогляд Р.Н. Системный компартментно–кластерный анализ и управление гомеостазом человека путем гирудотерапевтических воздействий: Автореф. дис. ... д.м.н.– Сургут, 2005.

43. Жихарева Л.С. Опыт применения гирудотерапии в гинекологической практике //Материалы конференции гирудологов. – М., 1996. – С. 18.

44. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма// Учебное пособие.– Санкт-Петербург: ВМА, 1998.– 82 с.

45. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Маршицкая М.И., Степанова И.И., Болтовская М.М., Курило Л.Ф., Гришина Е.М., Сорокина Т.М. Альфа₂– микроглобулин фертильности (гликоделин–S) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета / <http://imgen.narod.ru/article.htm> – 2009.

46. Калинина Е.А., Лукин В.А., Калинина И.И., Торганова И.Г., Широкова Д.В., Попов Г.Д., Коренев В.И., Маршицкая М.И., Болтовская М.М., Старостина Т.А. α_2 – микроглобулина фертильности (АМГФ) как ранний критерий имплантации после ЭКО / «Проблемы репродукции».– 1999 – № 6.

47. Капленко О.В. Клинико-фармакологическое обоснование сочетанного применения В-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов для подготовки к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2001. – 19 с.

48. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Автореф. дис. ... д.м.н.– Тула, 2003.– 39 с.

49. Корягин А.А. Немедикаментозная коррекция физиологических механизмов психоэмоционального стресса: Автореф. дис. ... к.м.н.— Тула, 2004.— 26 с.

50. Краухин А.В. Системная диагностика эффективности лазерофореза биологически активных веществ: Автореф. дис. ... к.б.н.— Тула, 2005.— 26 с.

51. Крыжановский Г.Н., Луценко В.К. Значение нейротрофических факторов для патологии нервной системы // Успехи совр. биологии. — 1995. — Т. 115. — № 1. — С. 31–49.

52. Кустаров В.Н. Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома / В.Н. Кустаров, В.П. Лебедев, С.А. Седнева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002.— Т. VI, выпуск 1. — С. 61–63.

53. Лазарева Ю.В. Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации. Автореф. дисс. . . канд. мед. наук. — Тула, 1999. — 25 с.

54. Лазарева Ю.В. Состояние антиоксидантного, протвосвертывающего, иммунного потенциалов крови и психофизиологического статуса как показатель адаптивных механизмов у женщин с нормальным и нарушенным репродуктивным циклом/Клиническая лабораторная диагностика.— 2000.— № 10.— С. 40–41.

55. Лебедев В.П. Влияние неинвазивной транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга на утомление и связанные с ним психофизиологические показатели состояния человека / В.П. Лебедев [и др.] // Физиология человека. — 2001. — Т. 27, № 2.— С. 15–28.

56. Лувсан Г. Очерки методов восточной рефлексотерапии. М.: Топикал. Цитадель, 1995. — 232 с.

57. Малинецкий Г.Г. Наука XXI века. Взгляд с позиций синергетики. // Труды семинара Синергетика. — 2003. — Т.5, — С. 57–71.

58. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б. Нелинейная динамика и хаос. Основные понятия. М. УРСС, 2006.— 237 с.

59. Мелай Е.А., Хадарцев А.А., Мелай А.А., Федоров С.Ю., Чибисов К.Г., Мелай А.М. Ингалятор. // БИ № 36 Патент № 2143283 от 31.08.98. — 2000.

60. Морозов В.Н, Гусак Ю.К, Лазарева Ю.В. Оценка состояния адаптивных реакций у здоровых женщин в процессе репродуктивного цикла //Клиническая лабораторная диагностика. —1998.— № 9. — С. 44.

61. Морозов В.Н. Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции: Автореф. дис. ...д.м.н.— Тула, 1999.— 45 с.

62. Морозов, В.Н. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / В.Н. Морозов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4 (часть 2). – С. 371–375.
63. Муромцев В.А., Кидалов В.Н. Медицина в 21 веке. От древнейших традиций до высоких технологий.– СПб.: ИНТАН, 1998.– 131 с
64. Мусаев З.М. Гестоз: актуальные вопросы ранней диагностики и акушерской тактики / З.М. Мусаев, Е.Г. Пицхелаури // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 60–63.
65. Назаренко Е.И. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и эффективность подготовки к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2000. – 19 с.
66. Новикова Е.И. Анализ, алгоритмизация и управление процессом диагностики гинекологических заболеваний на основе многовариантного моделирования : автореф. дис. ... канд. тех. наук: 05.13.01 / Е.И. Новикова; Воронеж. гос. техн. ун-т. – Воронеж, 2006. – 24 с.
67. Овсянников В.А. Биофизика лазерных терапевтических воздействий клиническое использование чрескожной лазерной терапии: Автореф. дис. ... докт. техн. наук.– Санкт–Петербург, 2003.– 40 с.
68. Охупкин М.Б. Патогенетические основы ПЭ: от гипотезы к теории / М.Б. Охупкин, М.В. Хитров // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 190.
69. Патент 2159639 Российская Федерация, МПК А61N1/36, А61N1/34. Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления / Лебедев В.П., Малыгин А.В.; заявитель и патентообладатель Лебедев В.П., Малыгин А.В. – № 2000001000012, заявл. 05.01.2000; опубл. 27.11.2000.
70. Пестрикова Т.Ю. Патогенетические аспекты ПЭ у беременных с воспалительной патологией гениталий / Т.Ю. Пестрикова [и др.] // Проблемы беременности. – 2002. – № 6. – С. 86–87.
71. Пономарева Н.А. Адаптационные возможности центральной гемодинамики при физиологически развивающейся беременности / Н.А. Пономарева, М.Г. Газазян, О.Ю. Иванова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 182–185.
72. Посисеева Л.В., Назарова В.О. Нарушение продукции плацентарных белков (ТБГ, ПАМГ–2) как фактор бесплодия у женщин / Проблемы репродукции. –1999. – № 3.
73. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения / В.Е. Радзинский // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 183–184.
74. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Рад-

зинский [и др.]; под ред. В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. – М.: МИА, 2004. – 393 с.

75. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status PraeSENS, 2011. – 688 с.

76. Рязанова Е.А. Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: Автореф. дис. ... к.м.н.– Тула, 2007.– 24 с.

77. Северный А.А., Баландина Т.А., Солоед К.В.и др. Психосоматические аспекты беременности // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – Т. 5. – № 4. – С. 17–22.

78. Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 5. – С. 17–20.

79. Серов В.Н. Простагландины в акушерской практике // ВЕСТНИК Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. –№ 1. – С.94.

80. Сидорова И.С. Поздний гестоз / Тула: изд- во «Арктоус», 1996 – 224 с.

81. Сидорова И.С. ПЭ и материнская смертность / И.С. Сидорова, О.В. Заратьянц, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология – 2008. – №2. – С.13–15.

82. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов [и др.]; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. – Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. – 372 с.

83. Стародубов В.И. Стратегия профилактики заболеваний в условиях реформирования здравоохранения / В.И. Стародубов, Н.П. Соболева // Экономика здравоохранения – 2002. – № 1. – С. 5–10.

84. Судаков К.В. Голографическое единство мироздания// Вестник новых медицинских технологий.– 2002. – Т. 9. – № 1. – С. 6–11.

85. Судаков К.В. Информационные свойства функциональных систем // Вестник новых медицинских технологий.– 1998.– Т. V, № 1.– С. 4–12.

86. Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса // Бюлл. эксперим. биологии и мед. – 1997. – Т. 123. – № 2. – С. 124–130.

87. Судаков К.В. Эмоциональный стресс (предисловие) // Эмоциональный стресс Физиологические и медико-социальные аспекты. – Харьков: Прапор, 1990. – С. 12.

88. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. 1997; 220.

89. Татаринцев П.Б. Разработка систем диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования заболеваний методами многомерного статистического анализа: автореф. дис. ... канд. тех. наук:

05.13.01 / П.Б. Татаринцев; Алтайский гос. техн. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул, 2006. – 24 с.

90. Титов В.Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – М. – Тверь: ООО «Триада», 2006. – 672 с.

91. Филатова О.Е., Насирова А.Р., Шипилова Т.Н., Хадарцева К.А. Динамика параметров квазиаттракторов вектора состояния организма женщин при овуляторных циклах. // ВНМТ– 2009 – XVI, №1 – С. 125–127

92. Хадарцев А.А. Информационные технологии в медицине / А.А. Хадарцев [и др.]. – Тула: ТулГУ, 2006. – 272 с.

93. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия) / А.А. Хадарцев. – Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 512 с.

94. Хадарцев А.А. Патофизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов / А.А. Хадарцев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2012. – № 7. – С. 16–21.

95. Хадарцев А.А. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом / А.А. Хадарцев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 2). – С. 359–365.

96. Хадарцев А.А. Структура смертности населения Тульской области / А.А. Хадарцев [и др.] // В сб. «Информационные технологии и общество»: Материалы международного симпозиума. – Тель-Авив, Израиль, 2007. – С. 68–71.

97. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г., Дедов В.И., Троицкая Е.А. Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Учебное пособие. – Тула: Тульский полиграфист, 2001. – 26 с.

98. Хадарцев А.А., Потоцкий В.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. – Тула, 2010. – Т. 2.

99. Хадарцев А.А., Фризен В.Э., Фудин Н.А., Никаноров Б.А. Возможности потенцирования управляющих воздействий при оздоровлении и реабилитации // В кн.: Возможности управляющих воздействий на организм человека в условиях адаптации к факторам внешней среды / Под ред. А.А. Хадарцева и В.Э. Фризена. – Тула: ТулГУ, НИИ НМТ, 1999. – 208 с.

100. Хадарцева К.А. Системный анализ параметров вектора состояния организма женщин репродуктивного возраста при акушерско-гинекологической патологии: Дис. ... д.м.н.: 05.13.01 / К.А. Хадарцева; – Сургут, 2009. – 302 с.

101. Хадарцева К.А. Программы адаптации в различные периоды нормально протекающей беременности / К.А. Хадарцева [и др.] // Материалы научно-практических конференций, посвященных 10-летию деятельности учебного центра послевузовского профессионального образования врачей Тульской области – филиал ФППОВ ММА им.И.М.Сеченова. – 2005. – С. 179–182.
102. Хаитов Р.М., Безносюк Е.В., Булгакова Л.В., Червинская Т.А. Проблемы психонейроиммунологии // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 42–47.
103. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норма и при патологии// Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
104. Хапкина А.В. Системный анализ механизмов адаптации при криотравме: автореф. дис. ... к.б.н.: 05.13.01 / А.В. Хапкина; ТулГУ. – Тула, 2002. – 23 с.
105. Хорни К. Женская психология. – С-Пб., 2002. – 221 с.
106. Хромушин В.А. Информатизация здравоохранения. Учебн. пособие / В.А. Хромушин, В.А. Черешнев, Т.В. Честнова. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2007. – 207 с.
107. Чернуха Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха. – М.: Триада-Х, 2005. – 536 с.
108. Чуксеева Ю.В. Управление программами адаптации женского организма на догестационном этапе и ранних сроках беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 05.13.01 / Ю.В. Чуксеева; ТулГУ. – Тула, 2002. – 24 с.
109. Юсеф Бади Аль Асаф. Состояние вегетативной регуляции при нормальной родовой деятельности и ее аномалиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1984. – 21с.
110. Янчук С.И. Влияние психоэмоционального статуса женщины на исход родов / С.И. Янчук // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 272.
111. Alexander F. Current problems in Psychosomatic Medicine // Psychosomatics. - 1964. - Vol. 5. - № 2. - P. 330-347.
112. Hahn J.S. Etiology of neonatal seizures / J.S. Hahn, D.M. Olson // NeoReviews. – 2004. – Vol. 5, № 8. – P. 327.
113. http://il.ks.ua/base_files/taranov/TBG.htm
114. <http://www.eurolab.ua/ru/pricelist/tests/156/167/530>
115. <http://www.ksmed.ru/pat/pproteins.htm>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГФ – α_2 -микроглобулины фертильности
АОЗ – антиоксидантная защита
БАВ – биологически активные вещества
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГК – докозагексаеновая кислота
ИК – иммунные комплексы
ИСС – индексы сосудистого сопротивления
ИФР – инсулиноподобные факторы роста
КП – климактерический период
КПА – кататоксические программы адаптации
КСК – кривые скоростей кровотока
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛИ – лазерное излучение
ЛОНП – липопротеидов очень низкой плотности
ЛПВП – липопротеидов высокой плотности
ЛТ – лейкотриены
ЛФ – лазерофорез
МПК – маточно-плацентарный комплекс
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПАМГ-2 – плацентарный α_2 -микроглобулин
ПГ – простагландины
ПДФ – продукты деградации фибриногена
ПН – плацентарная недостаточность
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЦ – простациклины
ПЭ – преэклампсия
РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина
СН – сукцинат натрия
СПА – синтоксические программы адаптации
ТБГ – трофобластический- β_1 -гликопротеид
ТГ – триглицериды
ТК (ТхА) – тромбоксаны
ФПС – фазовое пространство состояний
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота
ЯК – янтарная кислота
HCG – human chorionic gonadotropin
PER – прогестан-ассоциированный эндометриальный протеин
 α_2 -PEG – ассоциированный с беременностью α_2 -глобулин

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
 ГЛАВА I	
ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ.	
ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ	5
1. Фертильные факторы	5
1.1. α_2 -микроглобулин фертильности	5
1.2. Трофобластический β -гликопротеин	6
1.3. Плацентарный α_2 -микроглобулин	7
1.4. Плацентарный α_1 -микроглобулин	7
1.5. Хорионический гонадотропин человека	8
2. Акушерско-гинекологическая патология, как дизадаптация.	
Общие вопросы. Преэклампсия	9
3. Способы коррекции нарушений механизмов адаптации	23
3.1. Низкоинтенсивное лазерное излучение	23
3.2. Лазерофорез	25
3.3. Янтарная кислота	26
3.4. Системные гирудотерапевтические воздействия	31
 ГЛАВА II	
ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ, КАК ДИСТРЕССЕ	49
1. Синтоксины эндогенные и экзогенные в модуляции синтоксических программ адаптации (экспериментальные исследования)	49
2. Возможности коррекции программ адаптации лазерофорезом синтоксиров	56
2.1. Показатели центральной гемодинамики при лазерофорезе	56
2.2. Гирудотерапия при коррекции программ адаптации ...	59
3. Программы адаптации при нормально протекающей беременности	62

ГЛАВА III

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ	70
1. Определение преэклампсии	70
2. Предикторы развития преэклампсии	78
3. Механизмы адаптации при преэклампсии	85
4. Возможности восстановительной и предупредительной терапии	93
5. Возможности медикаментозной и немедикаментозной профилактики преэклампсии	98
6. Доказательная медицина о проблеме преэклампсии	104
7. Ультразвуковая доплерометрия как метод пренатальной диагностики	106
8. Применение полиненасыщенных жирных кислот в акушерстве и гинекологии	109
9. Применение ТЭС в акушерстве	115
10. Использование математических методов для диагностики и прогнозирования в медико-биологических исследованиях ...	119

ГЛАВА IV

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КОРРЕКЦИИ ИСХОДА РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ	127
1. Результаты выявления предикторов ПЭ и их значимость во время беременности	127
2. Эффективность сочетанной немедикаментозной профилактики преэклампсии	133
3. Результаты сравнительной характеристики профилактических мероприятий в группе риска	135

ГЛАВА V

ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ	147
1. Инструментальные методы исследования	162
1.1. Лазерная доплеровская флоуметрия	162
1.2. Аутофлуоресценция	162
2. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности	166
3. Фармакологическая коррекция программ адаптации у женщин с предрасположенностью и формирующейся плацентарной недостаточностью	168

ГЛАВА VI

УПРАВЛЕНИЕ ПРОГРАММАМИ АДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	179
1. Общий алгоритм управления процессами адаптации	179
2. Автоматизированное управление	191

ГЛАВА VII

АКУПУНКТУРА ПРИ ПОДГОТОВКЕ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ	198
Основная использованная литература	209

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РЕАБИЛИТАЦИОННО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ В АКУШЕРСТВЕ**

Монография

Под редакцией Хадарцевой К.А.

Компьютерная верстка и оформление
Митюшкина О.А.