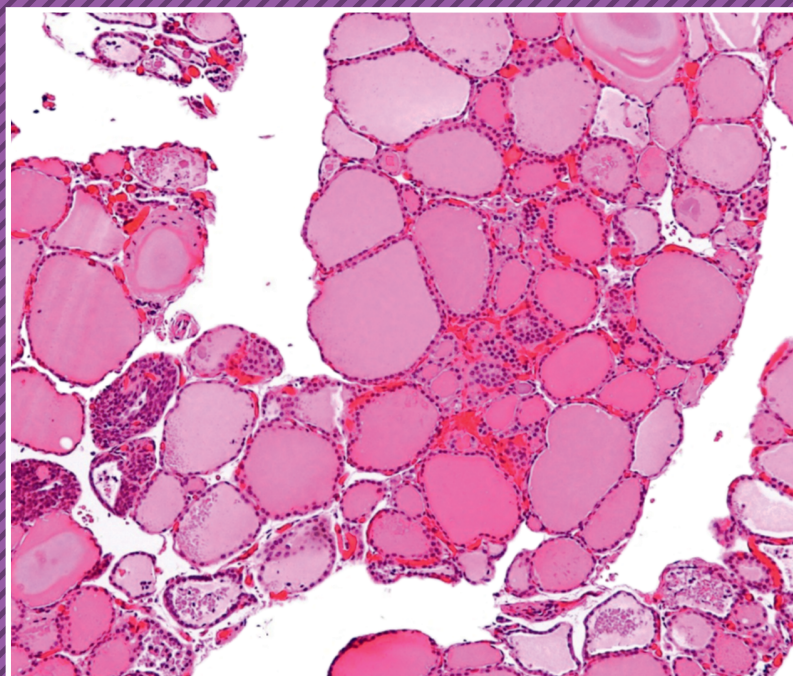


RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



2021
Volume 6
4

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2021, VOLUME 6, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2), Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу: srccenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 8,5.
Тираж до 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 135. Дата выхода 30.12.2021.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Заместитель главного редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор И.А. Виноградова I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

д. м. н., профессор К.Л. Козлов K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.

д. м. н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Д.С. Медведев D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2021, ТОМ 6, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е. В. Ермилова, Е. В. Зиновьев, Д. В. Костяков
Углубленные особенности параметров анализа крови
и иммунограммы у пациенток после эндопротезирования
молочных желез 3

Е. В. Зиновьев, А. А. Попов, Д. В. Костяков
Возможности низкотемпературной воздушной плазмы
коронного разряда и частотно-модулированного сигнала
электрического поля в лечении ран кожи 10

ОБЗОРЫ

*П. А. Соболевская, Ю. И. Строев,
Т. В. Федоткина, Л. П. Чурилов*
О церебральных эффектах гормонов щитовидной железы ... 15

*А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус,
М. М. Забежинский, А. А. Кравцова,
Л. Д. Балашов, А. В. Васильева, С. С. Пюрвеев,
А. Н. Косова, М. А. Пахомова*
Патофизиологические особенности массивных кровотечений
в гинекологической и акушерской практике 23

ЛЕКЦИИ

*Д. П. Гладин, А. М. Королюк, И. В. Дробот,
Н. П. Кириллова, Н. С. Козлова, И. Д. Анненкова*
Хламидии и хламидиозы 37

*Н. Р. Карелина, И. Н. Соколова,
А. Р. Хисамутдинова, Л. Ю. Артюх,
М. Д. Л. Оппедизано, С. В. Свирин*
Возрастные особенности строения и развития органов
иммунной системы человека 47

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 62

ORIGINAL PAPERS

E. V. Ermilova, E. V. Zinoviev, D. V. Kostyakov
Parameters of the clinical analysis of blood and immunogram
in patients with breast prosthesis 3

E. V. Zinoviev, A. A. Popov, D. V. Kostyakov
Application of low-temperature corona discharge air plasma and
frequency-modulated electric field signal in wound treatment 10

REVIEWS

*P. A. Sobolevskaia, Yu. I. Stroev,
T. V. Fedotkina, L. P. Churilov*
On the cerebral effects of the thyroid hormones 15

*A. G. Vasiliev, K. V. Morozova, T. V. Brus,
M. M. Zabezinskij, A. A. Kravcova,
L. D. Balashov, A. V. Vasil'eva, S. S. Pyurveev,
A. N. Kosova, M. A. Pahomova*
Pathophysiologic features of massive hemorrhage in gynecology
and obstetrics 23

LECTURES

*D. P. Gladin, A. M. Korolyuk, I. V. Drobot,
N. P. Kirillova, N. S. Kozlova, I. D. Annenkova*
Chlamydia and chlamydiosis 37

*N. R. Karelina, I. N. Sokolova,
A. R. Khisamutdinova, L. Yu. Artyukh,
M. G. L. Oppedisano, S. V. Svirin*
Age features of the structure and development of the human
immune system organs 47

INFORMATION

Rules for authors 62

УГЛУБЛЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ АНАЛИЗА КРОВИ И ИММУНОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

© Евгения Валерьевна Ермилова¹, Евгений Владимирович Зиновьев^{1,2}, Денис Валерьевич Костяков²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. В исследовании проведена оценка динамики параметров анализа крови и иммунограммы у пациенток после аугментации молочных желез в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. В ходе работы углубленно исследованы на 1–30-е сутки и спустя 6 и 12 месяцев показатели анализа крови и иммунограммы у 85 пациенток, перенесших эндопротезирование молочных желез. Учитывались показатели абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, процентное содержание эозинофилов и лимфоцитов, СОЭ, концентрация С-реактивного белка, а также показатели клеточного (Т-лимфоциты — CD³⁺, Т-хелперы — CD⁴⁺, Т-цитотоксические лимфоциты — CD⁸⁺, их соотношение — CD⁴⁺/CD⁸⁺) и гуморального (уровень IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК) иммунитета. В результате проведенного исследования было выявлено, что, несмотря на распространенность данного вида хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде развиваются изменения в анализах крови и иммунограмме, характерные для хронической воспалительной реакции и аллергизации, которые требуют наблюдения в отдаленном периоде у такой группы пациенток.

Ключевые слова: аугментация молочных желез; иммунограмма; послеоперационный период; клеточный иммунитет; гуморальный иммунитет.

PARAMETERS OF THE CLINICAL ANALYSIS OF BLOOD AND IMMUNOGRAM IN PATIENTS WITH BREAST PROSTHESIS

© Evgenia V. Ermilova¹, Evgeniy V. Zinoviev^{1,2}, Denis V. Kostyakov²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions. E-mail: kosdv@list.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. The study assessed the dynamics of blood test parameters and immunogram in patients after breast augmentation in the early and late postoperative periods. In the course of the work, the blood counts and immunograms in 85 patients who underwent endoprosthetics of the mammary glands were studied in depth on days 1–30 and after 6 and 12 months. The indices of the absolute number of leukocytes and lymphocytes, % content of eosinophils and lymphocytes, ESR, the concentration of C-reactive protein, as well as indicators of cellular (T-lymphocytes — CD³⁺, T-helpers — CD⁴⁺, T-cytotoxic lymphocytes — CD⁸⁺, their ratio — CD⁴⁺/CD⁸⁺) and humoral (level of IgA, IgM, IgG IgE, CEC) immunity. As a result of the study, it was revealed that, despite the prevalence of this type of surgical intervention, in the postoperative period, changes in blood tests and immunogram develop, characteristic of a chronic inflammatory reaction and allergization, which require monitoring in the long-term period in such a group of patients.

Key words: breast augmentation; immunogram; postoperative period; cellular immunity; humoral immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Эндопротезирование молочных желез (ЭМЖ) — распространенный вид эстетических операций во всем мире. По данным ISAPS (International Society of Aesthetic Plastic Surgery, Международное общество эстетической пластической хирургии) в 2018 году было выполнено около 1,8 млн таких операций, что на 6,1% больше, чем в 2017 году — 1,7 млн, соответственно [4]. Это свидетельствует об интенсивном росте количества выполняемых операций по поводу аугментации молочных желез. Российская Федерация входит в топ-15 стран мира по количеству оперативных вмешательств данного рода [8].

Однако, несмотря на распространенность данного вида хирургических операций, существует ряд особенностей изменений в клиническом анализе крови и иммунограмме, которые могут приводить к развитию осложнений и нарушению нормальной жизни пациенток в послеоперационном периоде [2, 5, 6, 17]. По данным зарубежных авторов, у большинства женщин в отдаленных сроках могут развиваться признаки хронического воспалительного или аутоиммунного синдромов, связанных с установкой силиконовых имплантов в организм пациенток [9, 10, 13, 15]. Группой авторов также продемонстрировано возможное развитие амилоидоза за счет микротравматизации капсулы протеза [11].

В ряде исследований также было продемонстрировано нарушение в иммунограмме пациенток спустя 2–3 года после ЭМЖ, характеризующееся снижением концентрации IgG и гипогаммаглобулинемией. Отдельные работы посвящены изучению дисрегуляции гуморального иммунитета у данного вида пациенток с последующим развитием аутоиммунных заболеваний [1, 3, 7, 12, 14, 16].

Учитывая полиморфность изменений в анализах крови у пациенток, перенесших эндопротезирование молочных желез, необходимо углубленное изучение показателей иммунограммы и клинического анализа крови и динамическое наблюдение в послеоперационном периоде с целью поиска закономерностей развития воспалительного и аутоиммунного ответов и профилактики возможных осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить изменения в анализе крови и иммунограмме у пациенток после аугментации молочных желез в раннем и позднем послеоперационных периодах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались показатели анализов крови и иммунограммы на 1–30-е сутки и спустя 6 и 12 месяцев у 85 пациенток, перенесших эндопротезирование молочных желез. В анализах крови оценивались показатели абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, процентное содержание эозинофилов и лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов

(СОЭ), концентрация С-реактивного белка, а также показатели клеточного (Т-лимфоциты CD^{3+} , Т-хелперы CD^{4+} , Т-цитотоксические лимфоциты CD^{8+} и соотношение CD^{4+}/CD^{8+}) и гуморального (IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК) иммунитетов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS Statistics 12.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры клинического анализа крови и иммунограммы как в ранние, так и в отдаленные сроки (до года) после аугментации груди позволяют констатировать ряд особенностей, имеющих связь с операционным стрессом, развитием хронической воспалительной и аллергической реакции у женщин. В частности, в первые сутки после выполнения ЭМЖ силиконовыми имплантами у реконвалесцентов закономерно отмечены небольшие анемия и лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, нейтрофилия, увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка и гипергликемия — обычные следствия операционного стресса. К исходу четвертой недели практически все из отмеченных лабораторных особенностей компенсировались, вместе с тем в группе женщин по-прежнему выявлялись лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, острофазовые изменения в виде повышенных значений С-реактивного белка и СОЭ. Через полгода и год после операции в исследуемой группе женщин явления относительной лимфопении, абсолютной и относительной эозинофилии как свидетельство реакции алергизации на силиконовую имплантацию отмечались в 73% наблюдений, что соответствует трем из четырех женщин, перенесших такое хирургическое вмешательство. Полученные данные позволяют заключить, что типичный для послеоперационного состояния лейкоцитоз ($14,8 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилия закономерно купируются к исходу четвертой недели после вмешательства, при этом диагностированная лимфопения ($1,2–12,5 \times 10^9/\text{л}$), не нарастая, сохранялась вплоть до года на фоне проводимого целенаправленного динамического контроля периода реабилитации — в пределах $1,3 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1).

В исследуемой группе пациенток, перенесших ЭМЖ силиконовыми имплантами, результаты динамической оценки параметров лейкоцитарной формулы в первый год послеоперационного периода (1-е сутки — 4 недели — полгода — год наблюдений) продемонстрировали (рис. 2) увеличение относительного общего числа лимфоцитов, соответственно, 16,3 — 21,7 — 23,1 — 25,5% и одновременное повышение относительного числа эозинофилов, соответственно, 4,1 — 7,2 — 9,3 — 11,2%. Можно констатировать, что в анализируемые сроки у пациенток, перенесших хирургическую аугментацию груди силиконовыми имплантами, относительное число лимфоцитов крови значимо не опускалось ниже нижней границы референсного уровня, однако демонстрировало отчетливый тренд к лимфопении, при этом отдельные величины процентного числа лимфоцитов у пациенток колебались в диапазоне от 14 до 39%.

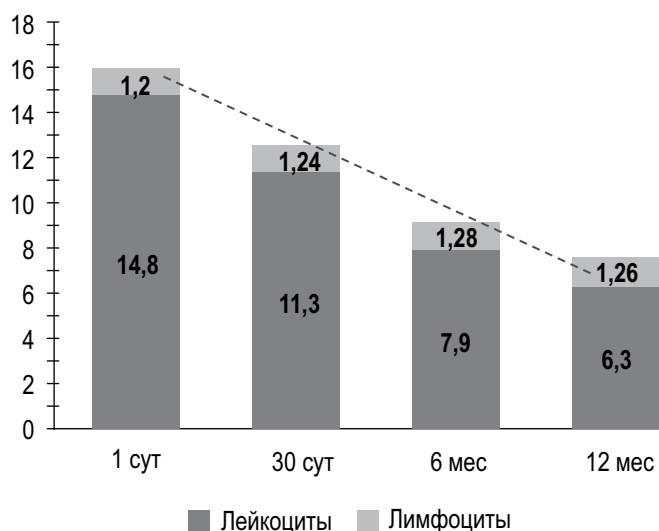


Рис. 1. Содержание лейкоцитов и лимфоцитов крови в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез (абс. числ.)

Одними из возможных лабораторных маркеров как острой, так и хронической воспалительной реакции, а также развития аллергической реакции 2–4-го типа, следует признать такие параметры, как величина СОЭ и уровень С-реактивного белка в плазме. Результаты наших исследований свидетельствуют, что показатель СОЭ закономерно превышал нормальную величину уже в первые сутки после выполнения ЭМЖ, при этом в отдаленные сроки наблюдения (1, 6, 12 месяцев) также превышал верхнюю границу в 1,2–1,7 раза ($p < 0,05$), соответствуя в эти сроки величинам 26,8 — 18,3 — 21,4 мм/ч. Сходную картину констатировали при динамическом анализе уровней С-реактивного белка у женщин после ЭМЖ, содержание которого в плазме в первые сутки после вмешательства было равно 9,2 мг/л, а в отдаленные сроки наблюдения, соответствовавшие 6,2, 5,8 и 6,3 мг/л к исходу спустя месяц, полгода и год, находились в пределах верхней границы референсных значений, но без какой-либо динамики к уменьшению (рис. 3).

К исходу шестого месяца после ЭМЖ силиконовыми имплантатами у обследованного контингента женщин абсолютное число лейкоцитов периферической крови незначительно превышало среднюю величину и колебалось в пределах верхних референсных значений — до $7,9 \times 10^9/\text{л}$, при этом абсолютное и относительное число лимфоцитов снижалось до $1,28 \times 10^9/\text{л}$ и 23%, соответственно, а относительное количество эозинофилов достигало 9,3% при тенденции к увеличению показателя СОЭ — до 18 мм/ч и уровня С-реактивного белка — до 5,8 мг/л.

К исходу года после ЭМЖ силиконовыми имплантатами у женщин при лабораторном обследовании большинство изученных параметров клинического анализа крови (содержание эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула, а также величины гемоглобина и гематокрита), биохимического анализа крови (уровень глюкозы, общего белка, билирубина,

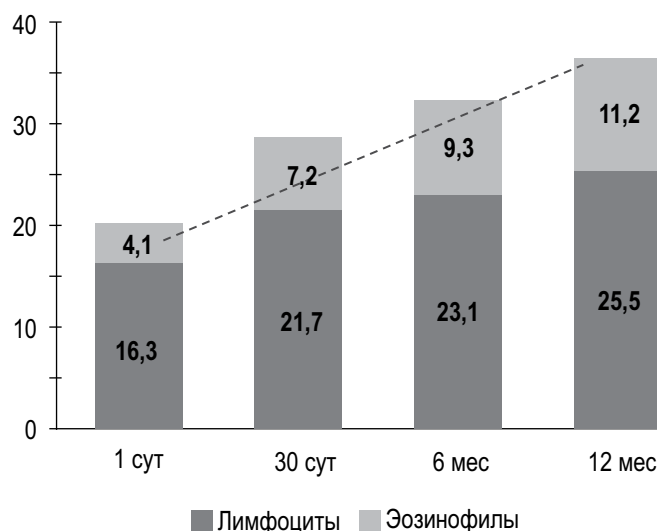


Рис. 2. Содержание лимфоцитов и эозинофилов в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез (относ. число)

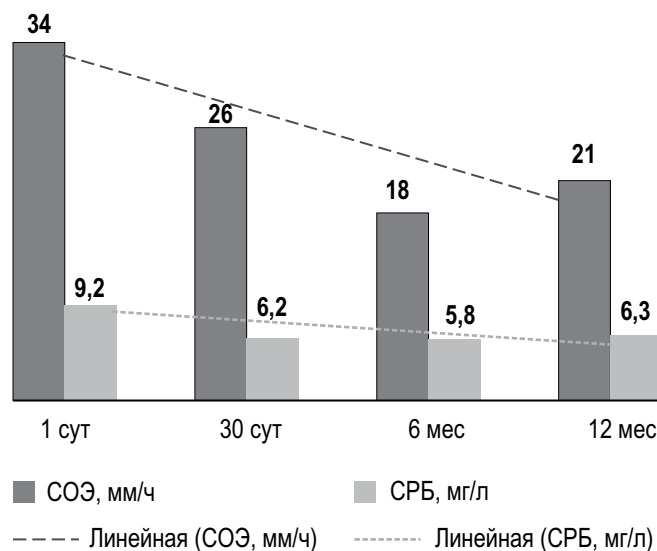


Рис. 3. Величина СОЭ и уровень С-реактивного белка в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез

мочевины, креатинина и трансаминаз) не имели статистической значимости от референсных значений, при этом даже в такой отдаленный срок после хирургической имплантации силикона у реконвалесцентов выявлено статистически значимое увеличение в 2,2 раза ($p < 0,01$) абсолютного и относительного числа эозинофилов, одновременно в этот же срок значение СОЭ на 32% ($p < 0,05$) выше нормы при повышенном на 6% ($p > 0,05$) уровне С-реактивного белка. Таким образом, даже спустя год экспозиции силиконовых имплантов у пациенток диагностировались лабораторные проявления хронической воспалительной реакции и аллергии, несмотря на благоприятное течение послеоперационного периода и хорошие ожидаемые эстетические результаты операции.

При углубленном исследовании особенностей субпопуляций Т-лимфоцитов уже в первые сутки после ЭМЖ силиконовыми имплантатами в анализируемой группе женщин выявлены изменения их численности от референсных значений и среднестатистической нормы, прямо опосредованных облигатным развитием операционного стресса, легкой кровопотерей на фоне умеренной гиперкортизолемии и гиперкатехоламинемии. Так, уже в этот срок после операции и установки имплантов в 72 (84,7%) наблюдениях отмечалось снижение на 33% уровня зрелых Т-лимфоцитов (по сравнению с показателем до вмешательства), имеющих кластер CD³⁺. Сокращение их общего числа у 23 (31,9%) пациенток развивалось за счет снижения на 36% содержания Т-цитотоксических клеток, имеющих кластер CD⁸⁺, у 17 (23,6%) женщин — за счет снижения на 46% содержания Т-хелперов, имеющих кластер CD⁴⁺, при этом в 32 (44,4%) наблюдениях сокращение происходило за счет практически равномерного уменьшения числа клеток двух рассмотренных субпопуляций лимфоцитов. Спустя сутки после аугментации груди в крови пациенток также констатируется статистически значимое сокращение абсолютного количества CD⁴⁺ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и CD⁸⁺ до $0,3 \times 10^9/\text{л}$, а также их соотношения (CD⁴⁺/CD⁸⁺), иммунорегуляторного индекса — до 1,75 по сравнению с значениями указанных параметров до хирургической имплантации, составлявшими, соответственно, 0,6 и $0,4 \times 10^9/\text{л}$, а также 1,57 (табл. 1). Отметим, что демонстрацией количественных изменений функции клеточной Т-системы иммунитета женщин после установки силиконовых имплантов уже к исходу первых суток после операции является повышение величины иммунорегуляторного индекса (пропорция CD⁴⁺/CD⁸⁺) в этот срок наблюдения до 1,75 ($p < 0,05$), что на 11% выше его величины до выполнения вмешательства (табл. 1).

Через 30 суток послеоперационного периода после имплантации силиконовых имплантов в анализируемой группе женщин в крови количество зрелых Т-лимфоцитов, несущих кластеры CD³⁺, несмотря на краткосрочное повышение, демонстрировало отчетливую динамику к лимфопении, соответствуя $0,96 \times 10^9/\text{л}$, что меньше на 7% ($p > 0,05$) величины показателя до имплантации. Отметим, что в этот срок наблюдения изменение как абсолютного, так и относительного количества субпопуляций лимфоцитов оказалось разнонаправленным: абсолютное содержание Т-хелперов, имеющих кластеры CD⁴⁺, соответствовало

$0,58 \times 10^9/\text{л}$, т.е. ниже на 8% ($p > 0,05$) его величины до вмешательства, и больше на 13% ($p > 0,05$) такового к исходу первых суток послеоперационного периода. Аналогичная тенденция констатируется и при анализе абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов, имевших кластеры CD⁸⁺, показатель соответствовал $0,38 \times 10^9/\text{л}$, что ниже на 5% ($p > 0,05$) величины до имплантации и выше на 24% ($p < 0,05$) параметра на первые сутки после операции. Одновременно величина иммунорегуляторного индекса (CD⁴⁺/CD⁸⁺) в этот же период обследования снизилась на 16% и соответствовала 1,52, что прямо демонстрирует уменьшение выраженности хронической воспалительной реакции и склонности к манифестированию состояния приобретенного иммунодефицита на фоне длительного резорбтивного действия силикона (табл. 1).

Через полгода после хирургической установки силиконовых имплантов состояние клеточного иммунитета демонстрировало некоторые отличия, типичные для формирования аллергических и аутоиммунных процессов. Так, общее количество лимфоцитов выявляло абсолютную и относительную лимфопению — соответственно, $1,28 \times 10^9/\text{л}$ и 23,1%. Количество зрелых Т-лимфоцитов, несущих кластер к CD³⁺, достигало $1,06 \times 10^9/\text{л}$, что больше на 10% ($p > 0,05$) величины параметра на первые сутки после операции, сравнивалось с его величиной до хирургического вмешательства. Абсолютное число Т-хелперов, несущих кластеры к CD⁴⁺, увеличивалось до $0,69 \times 10^9/\text{л}$, что больше на 27% ($p < 0,05$) их величины в первые сутки после установки силиконовых имплантов груди. В тот же период обследования абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, имеющих кластеры CD⁸⁺, соответствовало $0,37 \times 10^9/\text{л}$, что больше на 22% ($p > 0,05$) показателя в первые сутки послеоперационного периода, и почти не отличалось от их количества до вмешательства — $0,4 \times 10^9/\text{л}$. Одновременно иммунорегуляторный индекс CD⁴⁺/CD⁸⁺ в обследуемой группе женщин в этот срок наблюдения увеличивался и достигал 1,86, т.е. на 16 и 19% выше ($p < 0,05$) его величины до вмешательства и величины к 30-м суткам после операции, что прямо отражает аутоаллергизацию, напряженность иммунитета, преобладание активности Т-хелперов на фоне имплантации силикона (табл. 1).

При изучении состояния субпопуляций В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов и ЦИК в той же группе женщин

Таблица 1

Состояние клеточного иммунитета в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез

Послеоперационный период	Исследуемые параметры (M ± m)			
	Т-лимфоциты, CD ³⁺	Т-хелперы, CD ⁴⁺	Т-цитотоксические лимфоциты, CD ⁸⁺	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
Накануне	1,03 ± 0,08	0,63 ± 0,04	0,4 ± 0,03	1,57 ± 0,04
Первые сутки	0,81 ± 0,06	0,51 ±	0,29 ± 0,03 ¹	1,75 ± 0,06 ¹
Месяц	0,96 ± 0,14	0,58 ± 0,09	0,38 ± 0,04 ²	1,52 ± 0,11 ³
Полгода	1,06 ± 0,11	0,69 ± 0,05 ²	0,37 ± 0,07	1,86 ± 0,1 ^{1,3}
Год	1,14 ± 0,1 ²	0,79 ± 0,09 ²	0,39 ± 0,05 ²	2,02 ± 0,08 ^{1,2,3}

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ с величиной до операции; ² — $p < 0,05$ с величиной на первые сутки; ³ — $p < 0,05$ с величиной спустя месяц.



Таблица 2

Состояние гуморального иммунитета в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез

Послеоперационный период	Исследуемые параметры (M ± m)				
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, мкг/л	ЦИК, г/л
Накануне	1,41 ± 0,12	1,18 ± 0,09	8,8 ± 0,7	68,2 ± 6,1	1,35 ± 0,11
Первые сутки	1,18 ± 0,19	1,15 ± 0,11	6,7 ± 0,7	65,3 ± 4,7	1,27 ± 0,13
Месяц	1,36 ± 0,18	1,54 ± 0,17	9,1 ± 0,5 ²	83,3 ± 5,3 ²	1,32 ± 0,09
Полгода	1,37 ± 0,23	1,69 ± 0,22	11,8 ± 1,3 ²	94,3 ± 7,8 ²	1,41 ± 0,16
Год	1,46 ± 0,14	1,94 ± 0,18 ^{1,2}	10,5 ± 0,8 ²	104,5 ± 8,3 ^{1,2}	1,87 ± 0,13 ¹

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ с величиной до операции; ² — $p < 0,05$ с величиной на первые сутки.

как в ранние сроки, так и к исходу года, выявлено наличие изменения некоторых параметров от нормальной величины и референсных значений. Так, содержание иммуноглобулинов крови в первые сутки после силиконовой имплантации у 58 (68,2%) реконвалесцентов незначительно снизилось — на 16–23% ($p > 0,05$), преимущественно за счет IgA и IgG, значимых отличий с уровнями до операции не отмечено (табл. 2). Изменение содержания иммуноглобулинов у остальных пациенток ($n = 27$) было сравнительно разнонаправленным.

Спустя месяц после установки силиконовых имплантов в исследуемой группе женщин у 62 (72,9%) из них содержание иммуноглобулинов не отличалось от среднестатистической нормы. В 23 (27,1%) клинических наблюдениях в плазме крови определяли увеличение уровня иммуноглобулина IgM до 1,92 г/л, при этом в общем массиве среднее значение показателя (1,54 г/л) превышало на 23% ($p > 0,05$) величины до вмешательства. У 21 (24,7%) реконвалесцентки, т.е. в каждом четвертом наблюдении, в этот срок наблюдения уровень иммуноглобулина IgE (83,3 г/л) превышал нормальные значения до операции на 19% ($p > 0,05$). Можно констатировать, что рост уровней иммуноглобулинов классов M и E подтверждает развитие аутоиммунного воспаления после имплантации силикона.

Через 6 и 12 месяцев после перенесенного хирургического вмешательства в этой же группе женщин обнаруженные ранее расстройства сохранялись и частично прогрессировали. Так, средняя величина нормальных значений общего уровня иммуноглобулинов в плазме, соответствовавших их уровню до хирургического вмешательства, выявлена в 29 (34,1%) и 33 (38,8%) случаях. В этот же срок повышение содержания иммуноглобулинов класса IgM выявлялось в 46 (54%) и 41 (48,2%) наблюдениях, их средний уровень соответствовал в общем массиве пациенток 1,69 и 1,94 г/л, что выше, соответственно, на 30% ($p > 0,05$) и 40% ($p < 0,5$) их концентрации до вмешательства и в первые сутки послеоперационного периода. Через 6 и 12 месяцев после имплантации также повышенное содержание иммуноглобулина класса IgG в плазме отмечено у 38 (44,7%) и 40 (47%) пациенток, соответственно, при этом средние значения достигали 11,8 г/л и 10,5 г/л, что больше на 17–26% ($p > 0,05$) показателя до операции, а также выше на 37–44% ($p < 0,05$) содержания IgG в плазме на первые сутки после вмешательства. Одновременно повышение

уровня иммуноглобулинов класса IgE через 6 и 12 месяцев констатировалось в 56 (65,8%) и 52 (61,2%) случаях, соответственно, при этом данная величина прогрессивно увеличивалась, достигая 94,3 мкг/л и 104,5 мкг/л, соответственно, что выше его содержания до операции в 1,38–1,53 раза ($p < 0,05$) и больше в 1,44–1,6 раза ($p < 0,05$) уровня в первые сутки послеоперационного периода. Содержание иммуноглобулинов класса IgA в эти же сроки у женщин, перенесших имплантацию силикона, существенно не колебалось, соответствуя величинам до операции — 1,37 и 1,46 г/л.

Таким образом, повышение уровней иммуноглобулинов классов M, G и E в течение 6 и 12 месяцев после имплантации у 44,7–65,8% реконвалесцентов является следствием наличия типичного патологического процесса — аутоиммунной воспалительной реакции на частицы силикона, что следует признать неблагоприятным маркером особенности послеоперационного периода. Данный процесс нуждается в целенаправленном наблюдении.

Наконец, уровень циркулирующих иммунных комплексов в плазме у женщин на фоне установки силиконовых имплантов в первые полгода после вмешательства значимо не изменялся от референсных значений (1,27–1,35 г/л) с некоторой тенденцией

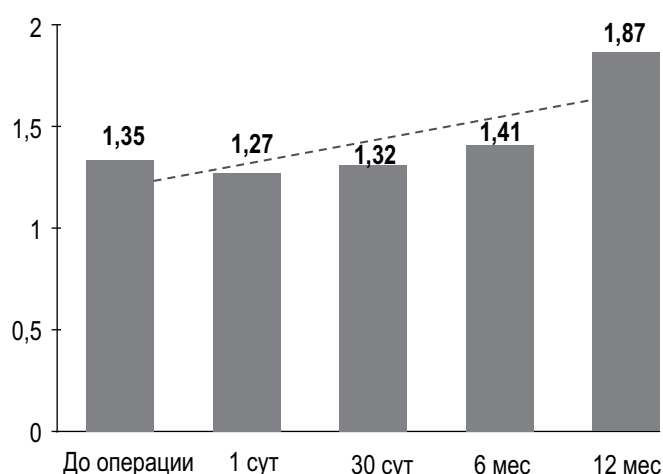


Рис. 4. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез

к увеличению к шестому месяцу (до 1,41 г/л, $p > 0,05$), при этом к исходу года наблюдения констатируется повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов до 1,87 г/л, т.е. на 28% выше ($p < 0,05$) величины показателя до операции (рис. 4).

Выявленный факт увеличения содержания циркулирующих иммунных комплексов в плазме в первый год после установки силиконовых имплантов следует считать негативным фактором, отражающим интенсификацию процессов формирования комплексов антиген–антитело, подтверждающим показанную ранее динамику интенсификации реакций гиперчувствительности замедленного типа среди женщин, перенесших ЭМЖ.

ВЫВОДЫ

В отдаленном периоде после аугментации молочных желез у пациенток наблюдаются лабораторные проявления хронической воспалительной реакции и аллергии, несмотря на благоприятное клиническое течение послеоперационного периода.

Повышение уровней иммуноглобулинов классов М, G и E в течение полугода–года после имплантации у 44,7–65,8% реконвалесцентов является следствием наличия типового патологического процесса — аутоиммунной воспалительной реакции на частицы силикона, что следует признать неблагоприятным маркером. Данный процесс нуждается в целенаправленном наблюдении.

Увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов в плазме в первый год отражает интенсификацию процессов формирования комплексов антиген–антитело, подтверждающих показанную ранее динамику интенсификации реакций гиперчувствительности замедленного типа среди женщин, перенесших ЭМЖ.

Полученные данные позволяют заключить, что необходимо длительное и тщательное наблюдение за пациентками после ЭМЖ в отдаленных периодах с целью профилактики и ранней диагностики и лечения развивающихся осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер, 2003.
3. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108.
4. Ермилова Е.В., Зиновьев Е.В., Ямпольская Е.Н. Лечение болевого синдрома после эстетических операций на молочных железах ботулотоксином типа А. Инновационная медицина Кубани. 2020; 2: 28–34.

5. Золотых В.Г., Гвоздецкий А.Н., Ким А.Я. и др. Влияние силиконовой маммопластики на иммуноэндокринный статус женщин-реципиенток. Медицинская иммунология. 2020; 22(5): 957–68.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 16(3): 30–44.
7. Некрасов А.А., Кораблева Н.П., Романенков Н.С. и др. Особенности дифференциальной диагностики разрыва имплантата молочной железы и крупноклеточной имплантат-ассоциированной анапластической лимфомы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 164–70.
8. Сванадзе С.Н. Актуальные вопросы стандартизации вмешательств в пластической хирургии на примере маммопластики. Знание. 2017; 11: 24–30.
9. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. 2013; 56: 293–8.
10. Csako G. et al. Serum proteins and para proteins in women with silicone implants and connective tissue disease: a case-control study. Arthr Res Ther. 2007; 9: 95.
11. Emekli U., Demiryont M. Rupture of a silicone gel mammary prosthesis and amyloidosis: a case report. Aesth. Plastic Surgery. 2002; 26(5): 383–7.
12. Jara L.J. et al. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). Lupus. 2012; 12: 140–5.
13. Kaartinen I. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma — From diagnosis to treatment. Eur J Surg Oncol. 2017; 43(8): 1385–92.
14. Toubi E. ASIA — Autoimmune Syndromes Induced by Adjuvants: Rare, but Worth Considering. Israel Med Assoc J. 2012; 14: 121–4.
15. Warnatz K., Voll R.E. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2012; 3: 210.
16. Wong C.S., Schaffner A.D. Breast, Implants. StatPearls Publishing. 2018: 45–73.
17. Ye X. et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. Mutat Res Rev Mutat Res. 2014; 762: 123–32.

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike v 2-kh tomakh. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova Ye.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. [Directory for laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian)
3. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P. Immunologicheskiye izmeneniya, soprovozhdayushchiye razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo protsesssa. [Immunological changes accompanying the development of an experimental neoplastic process]. Pediatr. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108. (in Russian)



4. Yermilova Ye.V., Zinov'yev Ye.V., Yampol'skaya Ye.N. Lecheniye bolevoogo sindroma posle esteticheskikh operatsiy na molochnykh zhelezakh botulotoksinom tipa A. [Treatment of pain syndrome after aesthetic operations on lactic glands of botulinum-toxic type A]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2020; 2: 28–34. (in Russian)
5. Zolotykh V.G., Gvozdetskiy A.N., Kim A.Ya. i dr. Vliyaniye silikonovoy mammoplastiki na immunoendokrinnyy status zhenshchin-retsipiyyentok. [The effect of silicone mammoplasty on the immunofinnish status of female recipients]. *Medsinskaya immunologiya*. 2020; 22(5): 957–68. (in Russian)
6. Kettlinskiy S.A., Kalinina N.M. Tsitokiny mononuklearnnykh fagotsitov v regulyatsii reaktsii vospaleniya i immuniteta. [Cytokines of mononuclear phagocytes in the regulation of the reaction of inflammation and immunity]. *Immunologiya*. 1995; 16(3): 30–44. (in Russian)
7. Nekrasov A.A., Korableva N.P., Romanenkov N.S. i dr. Osobennosti differentsial'noy diagnostiki razryva implantata molochnoy zhelezy i krupnokletchnoy implantat-assotsiirovannoy anaplasticheskoy limfomy. [Features of the differential diagnosis of breaking the implant of the breast and the large-cell implant-associated anaplastic lymphoma]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2020; 7(2): 164–70. (in Russian)
8. Svanadze S.N. Aktual'nyye voprosy standartizatsii vmeshatel'stv v plasticheskoy khirurgii na primere mammoplastiki. [Actual issues of standardization of interventions in plastic surgery on the example of mammoplasty]. *Znaniye*. 2017; 11: 24–30. (in Russian)
9. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013; 56: 293–8.
10. Csako G. et al. Serum proteins and para proteins in women with silicone implants and connective tissue disease: a case-control study. *Arthr Res Ther*. 2007; 9: 95.
11. Emekli U., Demiryont M. Rupture of a silicone gel mammary prosthesis and amyloidosis: a case report. *Aesth. Plastic Surgery*. 2002; 26(5): 383–7.
12. Jara L.J. et al. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012; 12: 140–5.
13. Kaartinen I. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma — From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(8): 1385–92.
14. Toubi E. ASIA — Autoimmune Syndromes Induced by Adjuvants: Rare, but Worth Considering. *Israel Med Assoc J*. 2012; 14: 121–4.
15. Warnatz K., Voll R.E. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2012; 3: 210.
16. Wong C.S., Schaffner A.D. *Breast, Implants*. StatPearls Publishing. 2018: 45–73.
17. Ye X. et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014; 762: 123–32.

УДК 303.447.3+533.9...1+616-001.4-08-07+621.391.6+591.169.2+569.323.4

ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ВОЗДУШНОЙ ПЛАЗМЫ КОРОННОГО РАЗРЯДА И ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННОГО СИГНАЛА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ЛЕЧЕНИИ РАН КОЖИ

© Евгений Владимирович Зиновьев^{1,2}, Андрей Александрович Попов², Денис Валерьевич Костяков^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений; доцент кафедры общей хирургии. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. Проведено экспериментальное исследование оценки эффективности воздействия низкотемпературной воздушной плазмы при лечении полнослойных ран кожи у мелких лабораторных животных. В ходе работы смоделированы полнослойные раны кожи у 132 беспородных крыс обоего пола. Воздействие осуществляли низкотемпературной плазмой коронного разряда с экспозицией около 15–30 секунд. Оценка результатов воздействия физического метода обработки ран проводилась на 2, 7, 14, 20-е сутки. В группах контроля раны обрабатывались раствором йодопирона, мазью левометил, а также экспозицией частотно-модулированного сигнала электрического поля, в том числе на фоне плазменного лечения. В результате проведенного анализа выявлено выраженное положительное воздействие плазмы и частотно-модулированного сигнала электрического поля на течение раневого процесса. Отмечена ускоренная эпителизация ран на фоне сочетанного воздействия. Применение нового метода физического воздействия на раны с помощью низкотемпературной воздушной плазмы и частотно-модулированного сигнала электрического поля позволяет улучшить процессы очищения и регенерации тканей в ране, что приводит к ускорению их заживления. Данный метод возможно использовать в медицинской практике для лечения пациентов как с острыми, так и хроническими ранами.

Ключевые слова: низкотемпературная плазма; физический фактор; частотно-модулированный сигнал электрического поля; раны; регенерация.

APPLICATION OF LOW-TEMPERATURE CORONA DISCHARGE AIR PLASMA AND FREQUENCY-MODULATED ELECTRIC FIELD SIGNAL IN WOUND TREATMENT

© Evgeniy V. Zinoviev^{1,2}, Andrey A. Popov², Denis V. Kostyakov^{1,3}

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions; Associate Professor of the Department of General Surgery. E-mail: kosdv@list.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. An experimental study was carried out to evaluate the effectiveness of the effect of low-temperature air plasma in the treatment of full-thickness skin wounds in small laboratory animals. In the course of the work, full-thickness skin wounds were modeled in 132 outbred rats of both sexes. A low-temperature corona discharge plasma was used with an exposure time of about 15–30 seconds. Evaluation of the results of the impact of the physical method of treating wounds was estimated at 2, 7, 14, 20 days. Also, a comparative characteristic was carried out with the control group, in which the



wounds were treated with iodopyrone solution, levomethyl ointment, as well as the use of a frequency-modulated electric field signal and damage without treatment. The analysis revealed a pronounced positive effect of plasma on the severity of the wound process. Accelerated epithelialization of wounds was noted in comparison with the control group. The use of a new method of physical impact on wounds using low-temperature air plasma and a frequency-modulated electric field signal allows improving the processes of cleansing and regenerating tissues in the wound, which leads to accelerated healing. This method can be further used in medical practice to treat patients with both acute and chronic wounds.

Key words: low-temperature plasma; physical factor; frequency-modulated electric field signal; wounds; regeneration.

Раны кожи являются одним из видов повреждений, чрезвычайно распространенных как в мирное, так и в военное время [13]. Лечение ран издавна считается главной задачей хирургов. Исторически использовались различные методы для обработки раневых дефектов, такие как механические, физические, биологические и другие [5]. Применение антибактериальных препаратов и клеточных технологий позволило не только добиться очищения ран, но и ускорить процессы регенерации [10]. Однако, несмотря на технологический прогресс, развитие методов диагностики и хирургического вмешательства, широкий спектр лекарственных препаратов и антисептиков, лечение обширных ран остается важной проблемой и не теряет своей актуальности и сегодня [8].

Основной целью патогенетического лечения ран является не только купирование последствий раневого дефекта, но и непосредственное влияние на фазы раневого процесса. Использование различных раневых покрытий, биологических продуктов и антисептических средств в отдельности могут влиять на ту или иную стадию, при этом исключается полноценное раннее изменение течения раневого процесса в сторону регенерации [3, 12].

Новые физические методы, а также различные методики физиотерапии снова находят свое применение в лечении ран, при полнослойных дефектах кожи, поскольку при их использовании воздействие происходит как на здоровые ткани, так и на клетки, находящиеся в парабиозе в результате травм различной этиологии [1, 7, 9, 10].

На протяжении длительного времени доказана эффективность использования низкотемпературной плазмы в стерилизации медицинских инструментов [1, 19]. В хирургической практике применяются аргоноплазменные коагуляторы и ножи для диссекции тканей во время хирургических вмешательств. Отдельными авторами продемонстрировано влияние плазмы различной интенсивности на органы и ткани с целью ускорения процессов регенерации [2, 4, 6, 11, 14]. Это достигается за счет активации клеток, усиления их пролиферативной активности, высвобождения свободных радикалов, которые участвуют в элиминации некрозов и обеспечивают антибактериальный процесс [16].

В зарубежной литературе описывается влияние плазмы низкой температуры на надмолекулярные структуры в молекулах воды, чем обеспечиваются изменения в метаболизме гидрофильных тканей в организме человека, ускоряя процессы репарации [15–19].

Вышеперечисленные свойства плазмы низкой температуры дают предпосылки для использования ее в качестве физического метода лечения ран. Одним из путей повышения эффективности антибактериальных свойств плазмы является ее совместное применение с частотно-модулированным сигналом электрического поля. Ускорение очищения ран и усиление процессов пролиферации позволит сократить сроки заживления ран, что даст новую ветвь развития способов лечения ран различной этиологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить применение плазмы низкой температуры коронного разряда и частотно-модулированного сигнала электрического поля в лечении ран различной этиологии и сравнить ее эффективность с существующими методами лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 132 беспородные крысы обоего пола массой около 200–240 граммов и возрастом около 6 месяцев. Моделирование раны проводилось с помощью скальпеля: производилось иссечение тканей до поверхностной фасции общей площадью около 10% п.т. Края раны подшивались единичными узловыми швами.

В качестве метода обработки ран использовалась низкотемпературная плазма атмосферного давления коронного разряда (НПАДКР). Воздействие площадью около 8 см² на протяжении 15–30 секунд. Дополнительно использовался метод частотно-модулированного сигнала (ЧМС) электрического поля диапазоном от 40 до 500 Гц с целью улучшения метаболических процессов в подлежащих тканях.

Группой сравнения были раны, обработанные раствором антисептика йодопирон и мазью левометил, изолированное использование частотно-модулированного сигнала электрического поля и повреждения без лечения.

Оценка эффективности примененных методов проводилась с помощью морфологического исследования биоптата тканей из раны на 2, 7, 14, 20-е сутки.

Критерием оценки эффективности метода служило ускорение процессов очищения раны, пролиферации и регенерации тканей и сроки заживления ран.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS Statistics 12.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования выполнено разделение экспериментальной группы на подгруппы с учетом различных способов ведения острых ран. Полученные данные представлены на рисунке 1.

В дальнейшем проводилась планиметрическая оценка эффективности примененных методов по двум критериям: сроки отторжения струпа и период заживления ран. В таблице 1 представлены результаты сравнения групп.

Исходя из полученных данных в таблице 1, можно сделать вывод, что при изолированном использовании плазмы отторжение струпа в раннем периоде ускорялось на 29–33% по сравнению с раневым процессом при применении мази левометил ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении эффективности заживления ран перед применением различных ранозаживляющих средств. Совместная обработка ран плазмой низкой температуры коронного разряда с методом частотно-модулированного сигнала электрического поля приводила к сокращению сроков очищения и заживления ран на 19–20% по сравнению с изолированным использованием плазмы. Лечение ран растворами антисептиков показало низкую эффективность на разных этапах раневого процесса,

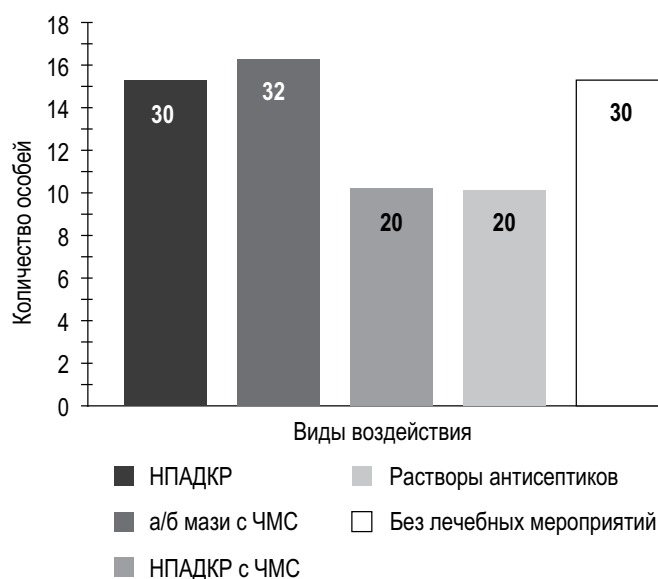


Рис. 1. Разделение крыс по группам сравнения с учетом способов лечения

в частности отторжение струпа происходило дольше на 45% по сравнению с использованием мази левометил, а сроки тотальной эпителизации увеличивались на 51% и составили $34,2 \pm 2,2$ суток.

Совместное использование низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда с воздействием частотно-модулированного сигнала электрического поля продемонстрировали высокую эффективность на разных этапах раневого процесса, в частности сократились сроки отторжения струпа и полного заживления ран на 24–46% ($p < 0,01$) и 18–33% ($p < 0,05$), соответственно.

При морфологическом исследовании и визуальной оценке после использования низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда на поверхность раны констатировался полный гемостаз и образование биопленки из коагулированных белков раневого экссудата. Данная биомембрана препятствовала дальнейшему высыханию ран и избыточной потери жидкости через раневую поверхность. В отдаленные сроки происходило ее постепенное редуцирование и формирование тонкого струпа, что свидетельствовало об ограничении процесса и постепенной репарации тканей под ним. Вид раневого дефекта в первые минуты после обработки плазмы представлены на рисунке 2.

На 7–8-е сутки при применении плазмы низкой температуры отмечались минимальные признаки воспалительной реакции и гнойного отделяемого. К концу третьей недели после возникновения раны и применения вышеуказанного метода обработки отмечалось значительное сокращение площади раневого дефекта с формированием минимального по размерам рубца к 24–25-м суткам (рис. 3).

Раневой дефект у контрольной группы животных, которые не подвергались лечению, либо для их лечения использовались антибактериальная мазь левометил и антисептический раствор 1% йодопирона, характеризовался выраженным воспалительным процессом, обильным гнойным отделяемым с участками углубления некротических изменений и формирования вторичного некроза, что способствовало удлинению периода заживления и формированию более грубого и большого по площади рубца на 34–42-е сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования продемонстрировали высокую эффективность применения физических

Таблица 1

Сравнительная характеристика этапов раневого процесса при использовании различных методов обработки ран

Этапы раневого процесса	Методы обработки ран					
	НПАДКР	мазь левометил	антибактериальная мазь с ЧМС	НПАДКР с ЧМС	растворы антисептиков	без лечебных мероприятий
Отторжение струпа	$11,5 \pm 0,6$	$16,2 \pm 1,0$	$11,6 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 1,0$	$19,2 \pm 1,4$
Сроки заживления	$23,6 \pm 1,4$	$34,2 \pm 2,2$	$23,4 \pm 2,2$	$18,7 \pm 0,8$	$34,2 \pm 2,2$	$42,4 \pm 4,3$

Примечание: НПАДКР — низкотемпературная плазма атмосферного давления коронного разряда; ЧМС — частотно-модулированный сигнал.

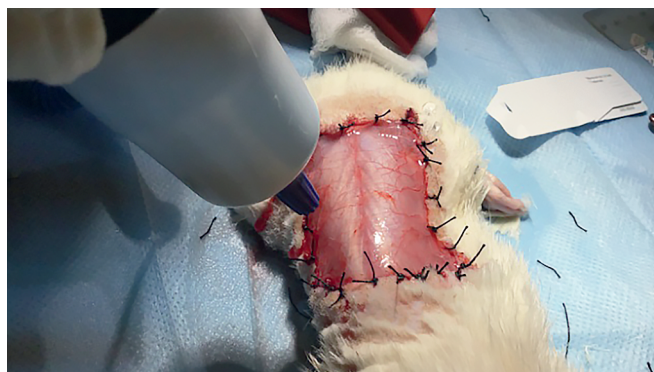


Рис. 2. Вид раневого дефекта после использования низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда

методов воздействия при лечении ран различной этиологии. Последовательное использование низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда и частотно-модулированного сигнала электрического поля позволяет ускорить отторжение струпа в 2 раза ($p < 0,05$) и стимулировать процесс заживления в 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Воздействие частотно-модулированного сигнала электрического поля на рану после нанесения антибактериальной мази левометил ускорило отторжение струпа и стимулировало регенерацию на 30 и 18,5%, соответственно, по сравнению с изолированным использованием левометила.

Данные методы продемонстрировали высокую эффективность в лечении ран и могут быть использованы в дальнейших клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арашкова А.А. и др. Воздействие низкотемпературной газоразрядной плазмы на грибы рода *Aspergillus*, колонизирующие бумагу. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2016; 7: 331–5.
2. Балданов Б.Б. и др. Инактивация микроорганизмов в холодной аргоновой плазме атмосферного давления. Вестник Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления. 2015; 55(4): 55–60.
3. Белов А.А. и др. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов. Раны и раневые инфекции. 2018; 5(1): 16–26.
4. Бобровский М.А. и др. Исследование бактерицидных свойств низкотемпературной, неравновесной гелиевой плазмы атмосферного давления *in vitro*. Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2017; 2: 49–53.
5. Василец В.Н. Плазмохимическое получение оксидов азота в воздушной плазме для медицинских целей. Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2019; 62(5): 4–13.
6. Вафин А.З., Грушко В.И., Казанцев И.С. Плазменные технологии в лечении гнойных ран. Вестник хирургии. 2007: 44–7.
7. Власов В.А., Мышкин В.Ф., Хан В.А. Анализ процессов, обуславливающих влияние магнитного поля на структуру и свойства воды. Научный журнал. КубГАУ. 2012; 81: 147–59.
8. Воронцова А.В. и др. Методы оценки размеров раневого дефекта при синдроме диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. 2018; 5(1): 28–35.
9. Грушко В.И. Непосредственные результаты хирургического лечения гнойных ран с применением плазменного потока. Вятский медицинский вестник. 2006; 2: 142–3.
10. Давидзон М.И. О действии магнитного поля на слабопроводящие водные системы. Известия вузов МВ и ССО СССР. Физика. 1985; 4: 89–94.
11. Зиновьев Е.В., Асадулаев М.С., Комиссаров И.А. и др. Возможность применения низкотемпературной атмосферной плазмы и биополимерных раневых покрытий для лечения ожогов кожи III степени (экспериментальное исследование). Педиатр. 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31.
12. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи. Педиатр. 2015; 6(2): 85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95.
13. Костяков Д.В., Васильева А.Г. Патогенетические основы путей улучшения результатов лечения ран, причиненных животными. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015; 4(3): 64.
14. Османов К.Ф., Зиновьев Е.В., Богданов С.Б. Воздушная плазма как физический метод улучшения лечения ожоговых ран. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 125–9.
15. Bourke P. et al. Microbiological interactions with cold plasma. Journal Of Applied Microbiology. 2017; 123(2): 308–24.
16. Daeschlein G. et al. Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2015; 13(2): 143–9.
17. Hilker L. et al. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017; 51(1): 186–7.
18. Misra N.N. et al. Microbiological interactions with cold plasma. Trends in Food Science & Technology. 2016; 55: 39–47.
19. Rutkowski R. et al. Hyperspectral imaging for *in vivo* monitoring of cold atmospheric plasma effects on microcirculation in treatment of



Рис. 3. Вид раны на 24-е сутки после обработки низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда. Сформированный линейный рубец

head and neck cancer and wound healing. *Clinical Plasma Medicine*. 2017; 7–8: 52–7.

REFERENCES

- Arashkova A.A. i dr. Vozdeystviye nizkotemperaturnoy gazorazryadnoy plazmy na griby roda *Aspergillus*, koloniziruyushchiye bumagu. [Arashkova A.A. et al. Exposure to low-temperature gas-discharge plasma on *Aspergillus* genus mushrooms, colonizing paper]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki*. 2016; 7: 331–5. (in Russian)
- Baldanov B.B. i dr. Inaktivatsiya mikroorganizmov v kholodnoy argonovoy plazme atmosfernogo davleniya. [Inactivation of microorganisms in the cold argon plasma of atmospheric pressure]. *Vestnik Vostochno-Sibirskogo gosudarstvennogo universiteta tekhnologii i upravleniya*. 2015; 55(4): 55–60. (in Russian)
- Belov A.A. i dr. Novyye tekstil'nyye perevyazochnyye materialy na osnove biodegradiruyemykh polimerov, sodержashchikh proteiny, dlya lecheniya ran i ozhogov. [New textile dressings based on biodegradable polymers containing proteinases for the treatment of wounds and burns]. *Rany i ranevyye infektsii*. 2018; 5(1): 16–26. (in Russian)
- Bobrovskiy M.A. i dr. Issledovaniye bakteritsidnykh svoystv nizkotemperaturnoy, neravnovesnoy geliyevoy plazmy atmosfernogo davleniya in vitro. [Investigation of bactericidal properties of low-temperature, nonequilibrium helium plasma atmospheric pressure in vitro]. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya*. 2017; 2: 49–53. (in Russian)
- Vasilets V.N. Plazmokhimicheskoye polucheniye oksidov azota v vozduшной plazme dlya meditsinskikh tseley. [Plasmochemical production of nitrogen oxides in an air plasma for medical purposes]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Seriya: Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*. 2019; 62(5): 4–13. (in Russian)
- Vafin A.Z., Grushko V.I., Kazantsev I.S. Plazmennyye tekhnologii v lechenii gnoynnykh ran. [Plasma technologies in the treatment of purulent wounds]. *Vestnik khirurgii*. 2007: 44–7. (in Russian)
- Vlasov V.A., Myshkin V.F., Khan V.A. Analiz protsessov, obuslavliyayushchikh vliyaniye magnitnogo polya na strukturu i svoystva vody. [Analysis of the processes that determine the effect of the magnetic field on the structure and properties of water]. *Nauchnyy zhurnal. KubGAU Publ.* 2012; 81: 147–59. (in Russian)
- Vorontsova A.V. i dr. Metody otsenki razmerov ranevogo defekta pri sindrome diabeticheskoy stopy. [Methods for estimating the size of the wound defect in the syndrome of the diabetic foot]. *Rany i ranevyye infektsii*. 2018; 5(1): 28–35. (in Russian)
- Grushko V.I. Neposredstvennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya gnoynnykh ran s primeneniye plazmennogo potoka. [The immediate results of the surgical treatment of purulent wounds with the use of plasma flux]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2006; 2: 142–3. (in Russian)
- Davidzon M.I. O deystvii magnitnogo polya na slaboprovodyashchiye vodnyye sistemy. [On the action of the magnetic field on weakly conducting water systems]. *Izvestiya vuzov MV i SSO SSSR. Fizika*. 1985; 4: 89–94. (in Russian)
- Zinov'yev Ye.V., Asadulayev M.S., Komissarov I.A. i dr. Vozmozhnost' primeneniya nizkotemperaturnoy atmosfery plazmy i biopolimernykh ranevykh pokrytiy dlya lecheniya ozhogov kozhi III stepeni (eksperimental'noye issledovaniye). [The possibility of using low-temperature atmospheric plasma and biopolymer wound coatings for treating skin burns III degree (experimental research)]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31. (in Russian)
- Konstantinova M.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Osnovnyye problemy zazhivleniya ran i ispol'zovaniye zameniteley kozhi. [The main problems of wound healing and the use of skin substitutes]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95. (in Russian)
- Kostyakov D.V., Vasil'yeva A.G. Patogeneticheskiye osnovy putey uluchsheniya rezul'tatov lecheniya ran, prichinennykh zhivotnyimi. [Pathogenetic foundations of ways to improve the results of the treatment of wounds caused by animals]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4(3): 64. (in Russian)
- Osmanov K.F., Zinov'yev Ye.V., Bogdanov S.B. Vozdushnaya plazma kak fizicheskiy metod uluchsheniya lecheniya ozhogovykh ran. [Airplane plasma as a physical method for improving the treatment of burn wounds]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 125–9. (in Russian)
- Bourke P. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *Journal Of Applied Microbiology*. 2017; 123(2): 308–24.
- Daeschlein G. et al. Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015; 13(2): 143–9.
- Hilker L. et al. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017; 51(1): 186–7.
- Misra N.N. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *Trends in Food Science & Technology*. 2016; 55: 39–47.
- Rutkowski R. et al. Hyperspectral imaging for in vivo monitoring of cold atmospheric plasma effects on microcirculation in treatment of head and neck cancer and wound healing. *Clinical Plasma Medicine*. 2017; 7–8: 52–7.



О ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Полина Анатольевна Соболевская¹, Юрий Иванович Строев¹,
Тамара Викторовна Федоткина^{1,2,3}, Леонид Павлович Чурилов^{1,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4

Контактная информация: Полина Анатольевна Соболевская — врач, научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета.
E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru ORCID 0000-0002-0807-1538

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. Приводятся сведения об исторических и современных представлениях о влиянии тиреоидных гормонов на нейроны, нейроглию, органогенез и деятельность головного мозга, интеллектуально-мнестические функции. Гормоны щитовидной железы влияют на мозг через свои генетические и эпигенетические пути воздействия, включая контроль синтеза мозгового нейротрофического фактора, апоптозоподобных процессов в редукции нейронных сетей, определяющей нейрональную пластичность, воздействуя на фагоцитарное поведение микроглии, на судьбу стволовых клеток головного мозга, интенсивность биоэлектрических процессов в нейронах и другие механизмы. При заболеваниях щитовидной железы на функциях мозга сказываются не только гормональные, но и аутоиммунологические нарушения. Рассмотрены литературные и собственные данные о гормональных нарушениях при энцефалопатии Хасимото и их корреляции с психоневрологическими проявлениями аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: головной мозг; нейрон; глия; щитовидная железа; тироксин; трийодтиронин; микседема; аутоиммунный тиреоидит Хасимото.

ON THE CEREBRAL EFFECTS OF THE THYROID HORMONES

© Polina A. Sobolevskaia¹, Yuri I. Stroevev¹, Tamara V. Fedotkina^{1,2,3}, Leonid P. Churilov^{1,4}

¹ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

⁴ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky prospect, 2–4

Contact information: Polina A. Sobolevskaia — M.D., Researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity.
E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru ORCID 0000-0002-0807-1538

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. The article provides information about the historical and current concepts of the effect of thyroid hormones on neurons, neuroglia, organogenesis and activity of the brain, intellectual and mnemonic functions. Thyroid hormones affect the brain through their genetic and epigenetic pathways of influence, including control of the biosynthesis of the brain derived neurotrophic factor, apoptosis-like processes in the reduction of neural networks determining the neuronal plasticity, affecting the phagocytic behavior of microglia, as well as the fate of brain stem cells, the intensity of bioelectrical processes in neurons etc. In thyroid diseases, the cerebral functions are affected not only by hormonal, but also by autoimmunological factors. The literature and authors' original data are summarized regarding the hormonal disorders in Hashimoto's encephalopathy and their correlation with neuropsychiatric manifestations of autoimmune thyroiditis.

Key words: Brain; Neuron; Glia; Thyroid Gland; Thyroxine; Triiodothyronine; Myxoedema; Hashimoto's autoimmune thyroiditis.

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) регулируют как органогенез головного мозга [1], так и его деятельность [2]. Усилиями сельского врача Хью Норриса (1820–1890) еще в 1847 г. в английской деревушке у нескольких детей, являвшихся близкими родственниками, был описан синдром ранней глухоты, зоба и кретинизма, причем автор указал на его вероятную наследственную основу [3]. Полагаем, что это мог быть открытый через полвека примерно там же (в Дархэме) синдром Пендредда (Уоган Пендред, 1869–1946), наследственный аутосомно-рецессивный дефект гена *SLC26A4/PDS*, ответственного за синтез пендрина, анионообменного транспортера, который ведает хлорид-бикарбонатным и йодидным обменом, в частности, участвуя в функциях внутреннего уха и транспорте йодид-аниона в коллоид ЩЖ для органификации йода [4, 5]. Так или иначе, но именно небольшая газетная статья Х. Норриса впервые (в европейской медицине) связала ЩЖ и развитие интеллекта, который ученые того времени однозначно ассоциировали только с одним органом — головным мозгом. Конечно, о сочетании зоба и кретинизма было известно со времен средневековых авторов, в частности, андалузский врач Абуль-Касим Халаф ибн Аббас Аз-Захрави (936–1013) указывал на это уже в первой половине X столетия [6], но до этого медики, скорее, полагали, что некая общая внешняя природно-очаговая причина вызывает как слабоумие, так и зоб, не считая, что столь прозаичный орган, как ЩЖ, может быть непосредственно ответственным за развитие и состояние благородных интеллектуально-мнестических функций. И лишь классики средневековой китайской медицины еще в VII веке рекомендовали экстракт «е», то есть щитовидной железы животных, детям, отстающим в развитии [7]. Через 3 года после Х. Норриса, в 1850 г., британский хирург Томас Близард Кёрлинг (1811–1888) заметил и описал связь гипоплазии или отсутствия «тиреоидного тела» с отеками и верифицированным на вскрытии нарушением развития мозга у двух маленьких детей без зоба. Мальчик умер в 6 месяцев от неясной причины, а девочка в 10 лет — от рожи [8]. Шотландский врач Чарльз Хилтон Фагге (1838–1883) отметил раннюю задержку психомоторного развития у четырех детей с недоразвитием ЩЖ и, по-джентльменски сославшись на предшественников, цитированных выше, а также на неведомого нам «доктора Рейда», высказал гипотезу о том, что спорадический ранний кретинизм может быть самостоятельной детской болезнью, связанной с гиподисфункцией этого органа в ранний период индивидуального развития [9]. Затем корифей британской медицины, лейб-медик королевы Виктории сэр Уильям Уитни Галл (1816–1890) впервые научно описал новую болезнь у пяти пациенток: сочетание системного слизистого отека со снижением умственных способностей и увеличением щитовидной железы (болезнь Галла) [10]. Ученик мэтра, лондонский патолог Уильям Миллер Орд (1834–1892), обнаружив на аутопсии скопление слизистых веществ в нервной и других тканях больных «болезнью Галла» (в том числе и женщины, при жизни клинически описанной учителем), предложил на-

зывать болезнь Галла «микседемой» («слизистым отеком»). Он описал семь типичных случаев, связав болезнь Галла взрослых и детскую болезнь Фагге воедино, и постулировал родство между микседемой, щитовидной дисфункцией и «ранним идиотизмом» [11], а затем возглавил врачебную комиссию, которая в 1883–1888 гг. на сотне случаев болезни эти связи подтвердила [12]. У.М. Орд вполне по-современному писал: «Прогрессирующее ослизиение изолирует чувствительные нервы и может быть причиной притупления чувств и летаргии... больных ждет сердечная слабость и кома» [11]. Экспериментально воспроизвели тиропривную микседему с её характерными поведенческими и метаболическими нарушениями британский нейрохирург сэр Виктор Хорсли (1857–1916) — в 1885 г. у обезьян [13], а немецкий патофизиолог и хирург Франц фон Хофмайстер (1867–1926) — через 9 лет у тироидэктомированных кроликов, причем последний обнаружил при ней компенсаторную гиперплазию нижнего мозгового придатка, то есть предвосхитил открытие гипофизарно-тиреоидной оси [14]. В июне–ноябре 1890 г. в Лиссабоне врач-поэт Антонио-Мария Бетанкур-Родригеш (1854–1933), выдающаяся фигура в португальской национальной культуре, совместно с соотечественником доктором Х.-А. Серрану впервые в западном мире (1300 лет спустя после китайских медиков!) вылечил микседему, включая ее психоневрологические симптомы, с помощью пересадки ЩЖ от животных под кожу грудных желез пациентки и подкожных инъекций тироидной вытяжки, опубликовав об этом краткое сообщение на родном языке [15], не замеченное тогда и порой не замечаемое и теперь англоязычным медицинским сообществом, которое честь первопроходца в этом вопросе почему-то приписывает шотландцу Джорджу Редмэйну Мюррею (1865–1939), ставшему в 1891 г. вторым в этой инновации [16].

В XX веке на взаимосвязь дефицита тироидных гормонов и психоза указали в 1937 г. в своем романе «Цитадель» врач-труснт и известный писатель Арчибальд Джозеф Кронин (1896–1981) (по впечатлениям от личной практики описавший у валлийского шахтера Имриса случай помешательства, оказавшегося на деле микседемой и вылеченного тироидной вытяжкой) [17], а двенадцатью годами позже — выдающийся английский эндокринолог и гематолог Ричард Ален Джон Эшер (1912–1969), в нашумевшей статье о «микседематозном безумии» — психозе, ассоциированном с гипотирозом. Он описал 14 реальных клинических случаев (плюс привел, что интересно, и художественное описание А.Дж. Кронина) и выделил основные симптомы, среди которых астения, прибавка в весе, ноющие боли в ногах, плохая память, запор, потеря слуха, алопеция, сухость кожи, непереносимость холода, изменения голоса, психические расстройства, физическая медлительность [18]. Швейцарский психиатр Манфред Блэйлер (1903–1994), одним из первых постулировавший важную роль адекватной гормональной регуляции для психического здоровья, в 1954 г. констатировал, что из всех эндокринных заболеваний именно патология ЩЖ обнаруживает у человека наиболее частые и тяжелые расстройства психики [19].

В нервной системе позитивная (связанная с подкреплени-ем и образованием нейрональных связей) и негативная (связанная с их редукцией) нейрональная пластичность как основа когнитивных функций выражается в видоизменениях в развивающемся и действующем мозге конфигураций нейронных сетей и взаимоотношений нейронов и нейроглии [20]. В настоящее время известно, что механизмы памяти и обучения зависят от пластичности синаптических структур и сетей центральной нервной системы (ЦНС), которая, в свою очередь, определяется изменениями нейронального биосинтеза РНК и белков, участвующих в потенцировании синаптической передачи [21, 22]. В ряду местных биорегуляторов этих процессов многие данные указывают на весьма значимую роль нейротрофического фактора мозга (BDNF), в частности, при создании устойчивых структурных и функциональных изменений в гиппокампальных синапсах, которые лежат в основе некоторых форм долговременной памяти [23]. В настоящее время выяснено, что именно гормоны ЩЖ способствуют его продукции [24, 25]. Давно установлена зависимость потенцирования синаптической передачи от рибосомальной трансляции, так же как и способность тиреоидных гормонов повышать активность контролирующих ее аминоксил-т-РНК синтетаз почти для всех аминокислот в различных органах и тканях, уменьшая её в атрофирующихся органах при метаморфозе [26, 27]. Исследования показали, что производство нейротрофических факторов зависит от гормонов ЩЖ и может нарушаться в гиппокампе, мозжечке и коре головного мозга при гипотирозе. Гормонозаместительная терапия тиреоидными гормонами в состоянии частично обращать вспять вызванные гипотирозом изменения в мозге и восстанавливать функционирование механизмов обучения и памяти [28–30]. Гормоны ЩЖ, наряду с ретиноидами, признаны ключевыми сигналами, регулирующими нейрональную пластичность, связанную с обучением, а изменения в экспрессии транскриптора (носителя этих биорегуляторов в крови) служат характерным коррелятом консолидации следов памяти [22]. В последние годы транскриптин, обеспечивающий связь между инкретируемыми ЩЖ гормонами и ЦНС, рассматривается как важный гарант протекции нейронов [31]. Тиреоидные гормоны, как это впервые было установлено в нашем совместном с японскими коллегами исследовании, оказывают ключевое влияние также на фагоцитарную активность микроглии в головном мозге крыс, что важно для адекватной регуляции нейровоспаления и предупреждения нейродегенеративных процессов [32]. Редукция изначально избыточных нейрональных сетей, необходимая для созревания мозга, как и запрограммированная гибель клеток в головном мозге, сопровождающая его органогенез, основаны на тиреоидзависимых апоптотических и апоптозоподобных процессах [33]. Таким образом, именно нарушение запрограммированного формирования нервных популяций в процессе развития мозга служит одной из причин раннего гипотиреоидного слабоумия. Интересно, что тиреоидные гормоны также контролируют апоптоз лимфоцитов, что объясняет лимфоцитоз, наблюдаемый при нарушениях функции щито-

видной железы, включая хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото (АИТ) [34]. Тиреоидные гормоны могут ускорять и биоэлектрические процессы во всех возбудимых тканях, включая нервную, посредством активации K^+, Na^+ -АТФазы [35]. Ввиду этого, ЩЖ оказывает влияние как на развивающийся, так и на взрослый мозг, не только в статусе дефицита йода, но также во время регенерации мозга после травм, равно как и при гипотирозе, вызванном другими причинами, например, отравлением свинцом [36–39]. Тиреоидные гормоны также оказывают влияние и на стволовые клетки головного мозга, способствуя их нейрональной дифференцировке [40], поэтому дефицит гормонов ЩЖ в эмбриональном и раннем фетальном периодах вызывает задержку дифференцировки коры головного мозга на критическом этапе ее формирования и торможение развития психики, что и проявляется в болезни Фагге — ранней форме гипотироза с глубокой умственной отсталостью вплоть до слабоумия и тяжелых нарушений эмоциональной сферы [41]. На протяжении почти полутора веков проблема гипотиреоидного слабоумия в медицине ассоциировалась в основном с дефицитом йода [42]. Однако в настоящее время наиболее распространенным аутоиммунным и самым частым эндокринным заболеванием у людей является хронический АИТ, который не связан с йодным дефицитом, а наоборот провоцируется избытком йода [43]. Более того, если АИТ не лечить или сильно запоздать с лечением, он фактически служит главной причиной гипотироза во всем мире, по крайней мере, на территориях с достаточной и избыточной поставкой йода в организм [44, 45]. Избыток йода (в том числе и при нерайонированной, плохо контролируемой сплошной йодопрофилактике эндемического зоба) служит одним из факторов риска данного аутоиммунного заболевания, так как йод оказывает адъювантоподобные эффекты на различные клетки иммунной системы [43, 46–48], а также из-за адаптивного альтернативного процессинга тироглобулина и тиропероксидазы, вызванного резкими колебаниями доступности йода, что может привести к нетолеризованному состоянию лимфоцитов, отвечающих на неоантигенные варианты этих белков [49].

Вполне устоявшимися в психиатрии служат представления о том, что гипотироз является фоном, обуславливающим расстройства настроения, изменения поведения и снижение когнитивных способностей, причем в клинических проявлениях гипотироза доминируют такие симптомы, как замедление и угнетение высшей нервной деятельности, замедленность мышления и речи, потеря памяти, недостаточность навыков и умений, адинамия и акинезия. Последнее проявление иногда напоминает ступор, сопровождающийся астеническим синдромом и картиной органической деменции [50].

Гипотироз способен ускорять развитие нейродегенеративных заболеваний, которые приводят к деменции, включая болезнь Альцгеймера [51]. Интересно, что тау-белок — маркер болезни Альцгеймера, по нашим данным, экспрессируется в буккальном эпителии пациентов с АИТ и без диагностированной болезни Альцгеймера [52]. Известно, что

у пациентов с явным клиническим гипотирозом могут быть тревожность, нарушение внимания, ориентации, обучения и восприятия, снижение общего интеллекта, нарушения речи, психомоторных и исполнительных функций [53–55]. Некоторые глубокие психические расстройства, такие как параноидный бред, депрессия и состояния спутанности сознания, также распространены при микседеме [56]. Функция ЩЖ важна для нормального органогенеза мозжечка, включая рост и ветвление нейронов Пуркинье, а также для миелинизации и синаптогенеза в этом отделе головного мозга (его полушариях и черве), что объясняет высокую частоту нарушений функций мозжечка при тиреоидной патологии [57]. Атаксия и другие церебеллярные симптомы характерны как для гипотироза, так и для АИТ [58]. Частота фобий при АИТ резко повышена по сравнению со среднепопуляционной, и коррелирует с нарушениями обмена витамина D, как это показали наши исследования [59, 60].

Однако нарушения функций ЦНС при патологии ЩЖ не сводятся к последствиям гипотироза. К примеру, у обширной когорты норвежских пациентов не было обнаружено какой-либо статистически значимой связи между сывороточными уровнями тиреоидных гормонов и наличием депрессии или тревожного расстройства [61]. Ведь при АИТ глубокий гипотироз развивается поздно, а болезнь долго течет в эутиреоидной компенсированной и субкомпенсированной, слегка гипотиреоидной стадиях. В силу хаситоксикоза от влияния сочетанной болезни Грейвса–фон Базедова и от освобождения тиреоидных гормонов из подвергающихся деструкции тироцитов при АИТ бывают даже эпизоды гипертириоза [43, 44]. И психические расстройства при АИТ могут возникать не только при явном гипотирозе, но также при легком или субклиническом [56, 61] или даже при эутиреоидном статусе пациентов [56, 62–64]. Не только недостаток гормонов ЩЖ, но и влияние других факторов, в частности, иммунопатологических (при так называемой энцефалопатии Хасимото) вносит свой вклад в патогенез психических нарушений пациентов с АИТ [65].

Влияние антигипотиреоидных и экстрагипотиреоидных аутоантител при АИТ на психические функции, безусловно, существует, хотя и не рассматривается в данном обзоре. Безотносительно к иммунологическому аспекту проблемы отметим, что по нашим данным, у лиц с АИТ и верифицированной в профильном стационаре психиатрической патологией, соответствующей картине энцефалопатии Хасимото, в сравнении с психически здоровыми пациентами с АИТ, сывороточный уровень свободного тироксина был статистически значимо ниже, хотя сывороточные концентрации данного гормона у пациентов всех групп были в пределах референсных значений нормы. Уровни гормонов ЩЖ при этом коррелировали у больных с концентрациями ряда провоспалительных цитокинов. У лиц с АИТ и симптомокомплексом энцефалопатии Хасимото была достоверная прямая корреляция между уровнем ТТГ и расстройствами сна, паническими атаками и бредом; обратные взаимосвязи выявлены у них между уровнем свободного тироксина и характеризующим гипотироз положительным

симптомом Строева, расстройствами сна, периферическими судорогами, а также между уровнем свободного трийодтирина и периферическими судорогами [66, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поведение и психика человека не формируются только и исключительно процессами, происходящими в головном мозге, и не служат лишь результатом внешних инструктивных влияний на мозг. Это интегральный результат экспрессии индивидуального генома через метаболизм. В этом смысле поведение и психика формируются всем телом, пусть и через влияния на мозг [68]. Правильнее, следовательно, говорить не о высшей нервной, а о высшей нейроиммуноэндокринной деятельности как основе поведения. Современная психиатрия признает перспективность терапевтических воздействий, направленных на усиление тиреоидной функции и подавление сопутствующей гипотирозу гиперпролактинемии в отношении улучшения когнитивных функций у больных психозами [69]. Более того, коррекция тиреоидного статуса повышает эффективность терапии антипсихотиками, а гипотироз ее снижает [70]. Тиреоидные гормоны модулируют активность всех основных нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в патогенез психозов (дофаминергической, серотонинергической, ГАМК-эргической и глутаматергической), причем аномалии функций гипотиреоидной оси отмечены в недавнем исследовании польских авторов как при первом эпизоде психоза, так и при множественных его эпизодах [71].

Рассмотрев церебральные эффекты тиреоидных гормонов, мы еще раз убеждаемся, что всякое психическое заболевание есть в то же время заболевание соматическое, поскольку нервная регуляция работает не изолированно, а лишь в составе триединого иммунонейроэндокринного аппарата.

УВЕДОМЛЕНИЕ / ACKNOWLEDGMENT

Авторы внесли в работу равный вклад и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contributed equally into this work and report no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Работа поддержана грантом Правительства РФ, договор 14.W03.31.0009.

Work is supported by RF Government grant, contract 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walter K.M., Dach K., Hayakawa K. et al. Ontogenetic expression of thyroid hormone signaling genes: An in vitro and in vivo species comparison. *PLoS ONE*. 2019; 14(9): e0221230. DOI: 10.1371/journal.pone.0221230.

2. Göbel A., Göttlich M., Reinwald J. et al. The Influence of Thyroid Hormones on Brain Structure and Function in Humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020; 128(6–7): 432–6.
3. Norris H. Notice of a remarkable disease, analogous to cretinism, existing in a small village in the West of England. *Med. Times. Gaz.* 1848; 17: 257.
4. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet*. 1896; 148 (3808): 532.
5. Wémeau J.L., Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(2): 213–24.
6. Baggieri G., Galieti L., Di Matteo G. Traces of goitre in some archaeological finds. *Medicina Historica* 2021; 5(2): e2021022. Available from: <https://mattioli1885journals.com/index.php/MedHistor/article/view/10782>.
7. Slater S.D. The discovery of thyroid replacement therapy. *James Lind Library Bull.: Commentaries on the history of treatment evaluation*. 2010. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/the-discovery-of-thyroid-replacement-therapy/> (accessed 06.10.2021).
8. Curling T.B. Two Cases of absence of the Thyroid body, and symmetrical swellings of fat tissue at the sides of the neck, connected with defective cerebral development. *Med Chir Trans*. 1850; 33: 303–6.
9. Fagge C.H. On Sporadic Cretinism, occurring in England. *Med Chir Trans*. 1871; 54: 155–70.
10. Gull W.W. On cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clinical Society of London*. 1874; 7: 180–5.
11. Ord W.M. On Myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the «Cretinoid» Affection occasionally observed in Middle-aged Women. *Med Chir Trans*. 1878; 61: 57–78.
12. Report of the Committee of the Clinical Society of London to investigate the subject of myxoedema. *Trans. Clin. Soc. (Lond.)*. 1888; 21 (Suppl): 1–215.
13. Horsley V. On the function of the thyroid gland. *Proc. Roy. Soc. Lond*. 1885; 38: 5–7.
14. Hofmeister F., von. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg*. 1894; 11: 441–523.
15. Bettencourt-Rodrigues A. M. *Comunicações científicas*. J. Soc. Sci. Med. (Lisboa). 1890; 15: 114.
16. Murray G. R. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Brit. Med. J*. 1891; 2: 796–7.
17. Cronin A.J. *The Citadel*. Victor Gollancz Publishers: London a.e.; 1937: 446.
18. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J*. 1949; 2(4627): 555–62.
19. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme. 1954.
20. Vance D.E., Roberson A.J., McGuinness T.M., Fazeli P.L. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(4): 23–30.
21. Bramham C.R. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. *Curr Opin Neurobiol*. 2008; 18(5): 524–31.
22. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008; 89(3): 312–23.
23. Monopoli M.P., Raghnaill M.N., Loscher J.S. et al. Temporal proteomic profile of memory consolidation in the rat hippocampal dentate gyrus. *Proteomics*. 2011; 11(21): 4189–4201.
24. Hung P.L., Hsu M.H., Yu H.R. et al. Thyroxin Protects White Matter from Hypoxic-Ischemic Insult in the Immature Sprague — Dawley Rat Brain by Regulating Periventricular White Matter and Cortex BDNF and CREB Pathways. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9): 2573.
25. Bavarsad K., Hadjzadeh M.A., Hosseini M. et al. Effects of levodopa on learning and memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease: the role of BDNF and oxidative stress. *Drug Chem Toxicol*. 2020; 43(1): 57–63.
26. Pasternak K., Szymonik-Lesiuk S., Brzuszkiewicz-Zarnowska H., Borkowski T. Activity of aminoacyl-tRNA synthetases in experimental hyperthyroidism in muscle tissues of the rabbit. *Acta Biochim Pol*. 1994; 41(1): 35–8.
27. Saleem M., Atkinson B.G. Thyroid hormone regulation of translation in tadpole tail muscle. *Can J Biochem*. 1980; 58(6): 461–8.
28. Fernández-Lamo I., Montero-Pedrazuela A., Delgado-García J.M. et al. Effects of thyroid hormone replacement on associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats. *Eur J Neurosci*. 2009; 30(4): 679–92.
29. Koibuchi N., Fukuda H., Chin W.W. Promoter-specific regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene by thyroid hormone in the developing rat cerebellum. *Endocrinology*. 1999; 140(9): 3955–61.
30. Liu D., Teng W., Shan Z. et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid*. 2010; 20(8): 909–15.
31. Magalhães J., Eira J., Liz M.A. The role of transthyretin in cell biology: Impact on human pathophysiology. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78(17–18): 6105–17.
32. Mori Y., Tomonaga D., Kalashnikova A. et al. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions. *Glia*. 2015; 63(5): 906–20.
33. Singh R., Upadhyay G., Kumar S. et al. Hypothyroidism alters the expression of bcl-2 family genes to induce enhanced apoptosis in the developing cerebellum. *J Endocrinol*. 2003; 176(1): 39–46.
34. Mihara S., Suzuki N., Wakisaka S. et al. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(4): 1378–85.
35. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29(2): 211–8.
36. Gilbert M.E. Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Dev Brain Res*. 2004; 148(1): 11–8.
37. Sui L., Ren W., Li B. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in vivo. *Brain Res*. 2010; 1313: 9–24.
38. Sui L., Gilbert M.E. Pre- and postnatal propylthiouracil-induced hypothyroidism impairs synaptic transmission and plasticity in area CA1 of the neonatal rat hippocampus. *Endocrinology*. 2003; 144(9): 4195–4203.

39. Wu C., Liu B., Wang H., Ruan D. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 256(2): 191–7.
40. Chen C., Zhou Z., Zhong M. et al. Thyroid hormone promotes neuronal differentiation of embryonic neural stem cells by inhibiting STAT3 signaling through TRa1. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2667–81.
41. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2004.
42. Zimmermann M.B. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J. Nutr.* 2008; 138(11): 2060–3.
43. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6).
44. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Serdyuk I.Yu. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology.* 2014; 21(2): 135–45.
45. Ralli M., De Virgilio A., Artico M. et al. New insights into the etio-pathogenesis of hashimoto's thyroiditis: The role of genetics and epigenetics. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(10): 1065–6.
46. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: An update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38.
47. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10): 721–6.
48. Rose N.R., Rasooly L., Saboori A.M., Burek C.L. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(Suppl. 5): 749–52.
49. Yang Xiao Feng. Alternative splicing, autoimmunity and inflammation. *Chin J Pathophysiol.* 2006; 22(13): 95.
50. Heinrich T.W., Grahm G. Hypothyroidism presenting as psychosis: myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5(6): 260–6.
51. Tan Z.S., Beiser A., Vasan R.S. et al. Thyroid function and the risk of alzheimer disease: The framingham study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(14): 1514–20.
52. Kozyrev M.A., Bychkova E.V., Rödichkina V.R. et al. In Search of a Link Between Alzheimer's Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Pathophysiology.* 2018; 25 (3): 201–2.
53. Joffe R.T., Pearce E.N., Hennessey J.V. et al. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: A review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28(2): 111–8.
54. Davis J.D., Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32(1): 49–65.
55. Samuels M.H. Cognitive function in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3611–3.
56. Szyrski V. Some psychiatric syndromes in internal medicine. *Psychosomatics.* 1961; 2(2): 76–9.
57. Manto M., Hampe C.S. Endocrine disorders and the cerebellum: From neurodevelopmental injury to late-onset ataxia. *Handb Clin Neurol.* 2018; 155: 353–68.
58. Ercoli T., Defazio G., Muroli A. Cerebellar syndrome associated with thyroid disorders. *Cerebellum.* 2019; 18(5): 932–40.
59. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Гипокальциемия и фобии в клинической картине аутоиммунного тиреоидита. *Сибирский медицинский журнал.* Томск: 2011; 26(S1): 239–40.
60. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. *Педиатр.* 2017; 8(4): 39–42.
61. Engum A., Bjørø T., Mykletun A., Dahl A.A. An association between depression, anxiety and thyroid function — a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106: 27–34.
62. Yalcin M.M., Altinova A.E., Cavnar B. et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J.* 2017; 64: 425–9.
63. Giynas Ayhan M., Uguz F., Askin R., Gonen M.S. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid hashimoto's thyroiditis: A comparative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36(1): 95–8.
64. Kirim S., Keşkek S.O., Köksal F. et al. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2012; 59(8): 705–8.
65. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101364.
66. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Yu.I. et al. On the pathogenesis of psychic disorders in Hashimoto's thyroiditis. *Pathophysiology.* 2018; 25(3): 201.
67. Соболевская П.А., Андреев Б.В., Гвоздецкий А.Н. и др. Взаимосвязь психоневрологических нарушений и эндокринных параметров при аутоиммунном тиреоидите Хасимото. *Педиатр.* 2020; 11(4): 55–68.
68. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Фесенко Ю.А. и др. О метаболической обусловленности поведения человека: невротический и психопатологические реакции при обменных нарушениях. В кн.: Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Худик В.А. Неврозы и стресс. СПб.: Фолиант; 2018: 266–84.
69. Tost M., Monreal J.A., Armario A. et al. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(1): 1–14.
70. Kaplan J.L., Castro-Reveredo I. Severe Hypothyroidism Manifested as Acute Mania With Psychotic Features: A Case Report and Review of the Literature. *J Psychiatr Pract.* 2020; 26(5): 417–22.
71. Misiak B., Stańczykiewicz B., Wiśniewski M. et al. Thyroid hormones in persons with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 111: 110402.

REFERENCES

1. Walter K.M., Dach K., Hayakawa K. et al. Ontogenetic expression of thyroid hormone signaling genes: An in vitro and in vivo species comparison. *PLoS ONE.* 2019; 14(9): e0221230. DOI: 10.1371/journal.pone.0221230.
2. Göbel A., Göttlich M., Reinwald J. et al. The Influence of Thyroid Hormones on Brain Structure and Function in Humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020; 128(6–7): 432–6.



3. Norris H. Notice of a remarkable disease, analogous to cretinism, existing in a small village in the West of England. *Med. Times. Gaz.* 1848; 17: 257.
4. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet.* 1896; 148 (3808): 532.
5. Wémeau J.L., Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31(2): 213–24.
6. Baggieri G., Galletti L., Di Matteo G. Traces of goitre in some archaeological finds. *Medicina Historica* 2021; 5(2): e2021022. Available from: <https://mattioli1885journals.com/index.php/MedHistor/article/view/10782>.
7. Slater S.D. The discovery of thyroid replacement therapy. *James Lind Library Bull.: Commentaries on the history of treatment evaluation.* 2010. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/the-discovery-of-thyroid-replacement-therapy/> (accessed 06.10.2021).
8. Curling T.B. Two Cases of absence of the Thyroid body, and symmetrical swellings of fat tissue at the sides of the neck, connected with defective cerebral development. *Med Chir Trans.* 1850; 33: 303–6.
9. Fagge C.H. On Sporadic Cretinism, occurring in England. *Med Chir Trans.* 1871; 54: 155–70.
10. Gull W.W. On cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clinical Society of London.* 1874; 7: 180–5.
11. Ord W.M. On Myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the «Cretinoid» Affection occasionally observed in Middle-aged Women. *Med Chir Trans.* 1878; 61: 57–78.
12. Report of the Committee of the Clinical Society of London to investigate the subject of myxoedema. *Trans. Clin. Soc. (Lond.).* 1888; 21 (Suppl): 1–215.
13. Horsley V. On the function of the thyroid gland. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 1885; 38: 5–7.
14. Hofmeister F., von. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg.* 1894; 11: 441–523.
15. Bettencourt-Rodrigues A. M. *Comunicações científicas. J. Soc. Sci. Med. (Lisboa).* 1890; 15: 114.
16. Murray G. R. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Brit. Med. J.* 1891; 2: 796–7.
17. Cronin A.J. *The Citadel.* Victor Gollancz Publishers: London a.e.; 1937: 446.
18. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J.* 1949; 2(4627): 555–62.
19. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatrie.* Stuttgart: Georg Thieme. 1954.
20. Vance D.E., Roberson A.J., McGuinness T.M., Fazeli P.L. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010; 48(4): 23–30.
21. Bramham C.R. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. *Curr Opin Neurobiol.* 2008; 18(5): 524–31.
22. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2008; 89(3): 312–23.
23. Monopoli M.P., Raghnaill M.N., Loscher J.S. et al. Temporal proteomic profile of memory consolidation in the rat hippocampal dentate gyrus. *Proteomics.* 2011; 11(21): 4189–4201.
24. Hung P.L., Hsu M.H., Yu H.R. et al. Thyroxin Protects White Matter from Hypoxic-Ischemic Insult in the Immature Sprague — Dawley Rat Brain by Regulating Periventricular White Matter and Cortex BDNF and CREB Pathways. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2573.
25. Bavarsad K., Hadjzadeh M.A., Hosseini M. et al. Effects of levothyroxine on learning and memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease: the role of BDNF and oxidative stress. *Drug Chem Toxicol.* 2020; 43(1): 57–63.
26. Pasternak K., Szymonik-Lesiuk S., Brzuszkiewicz-Zarnowska H., Borkowski T. Activity of aminoacyl-tRNA synthetases in experimental hyperthyroidism in muscle tissues of the rabbit. *Acta Biochim Pol.* 1994; 41(1): 35–8.
27. Saleem M., Atkinson B.G. Thyroid hormone regulation of translation in tadpole tail muscle. *Can J Biochem.* 1980; 58(6): 461–8.
28. Fernández-Lamo I., Montero-Pedrazuela A., Delgado-García J.M. et al. Effects of thyroid hormone replacement on associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(4): 679–92.
29. Koibuchi N., Fukuda H., Chin W.W. Promoter-specific regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene by thyroid hormone in the developing rat cerebellum. *Endocrinology.* 1999; 140(9): 3955–61.
30. Liu D., Teng W., Shan Z. et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid.* 2010; 20(8): 909–15.
31. Magalhães J., Eira J., Liz M.A. The role of transthyretin in cell biology: Impact on human pathophysiology. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78(17–18): 6105–17.
32. Mori Y., Tomonaga D., Kalashnikova A. et al. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions. *Glia.* 2015; 63(5): 906–20.
33. Singh R., Upadhyay G., Kumar S. et al. Hypothyroidism alters the expression of bcl-2 family genes to induce enhanced apoptosis in the developing cerebellum. *J Endocrinol.* 2003; 176(1): 39–46.
34. Mihara S., Suzuki N., Wakisaka S. et al. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(4): 1378–85.
35. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol.* 2008; 29(2): 211–8.
36. Gilbert M.E. Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Dev Brain Res.* 2004; 148(1): 11–8.
37. Sui L., Ren W., Li B. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in vivo. *Brain Res.* 2010; 1313: 9–24.
38. Sui L., Gilbert M.E. Pre- and postnatal propylthiouracil-induced hypothyroidism impairs synaptic transmission and plasticity in area CA1 of the neonatal rat hippocampus. *Endocrinology.* 2003; 144(9): 4195–4203.
39. Wu C., Liu B., Wang H., Ruan D. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 256(2): 191–7.
40. Chen C., Zhou Z., Zhong M. et al. Thyroid hormone promotes neuronal differentiation of embryonic neural stem cells by inhibiting STAT3 signaling through TRa1. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2667–81.
41. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. *Endokrinologiya podrostkov. [Endocrinology of adolescents].* Sankt-Peterburg: EIBi Publ.; 2004. (in Russian)

42. Zimmermann M.B. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J. Nutr.* 2008; 138(11): 2060–3.
43. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6).
44. Churilov L.P., Stroev Y.I., Serdyuk I.Y. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology.* 2014; 21(2): 135–45.
45. Ralli M., De Virgilio A., Artico M. et al. New insights into the etiopathogenesis of hashimoto's thyroiditis: The role of genetics and epigenetics. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(10): 1065–6.
46. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: An update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38.
47. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10): 721–6.
48. Rose N.R., Rasooly L., Saboori A.M., Burek C.L. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(Suppl. 5): 749–52.
49. Yang Xiao Feng. Alternative splicing, autoimmunity and inflammation. *Chin J Pathophysiol.* 2006; 22(13): 95.
50. Heinrich T.W., Grahm G. Hypothyroidism presenting as psychosis: myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5(6): 260–6.
51. Tan Z.S., Beiser A., Vasan R.S. et al. Thyroid function and the risk of alzheimer disease: The framingham study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(14): 1514–20.
52. Kozyrev M.A., Bychkova E.V., Rodichkina V.R. et al. In Search of a Link Between Alzheimer's Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Pathophysiology.* 2018; 25 (3): 201–2.
53. Joffe R.T., Pearce E.N., Hennessey J.V. et al. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: A review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28(2): 111–8.
54. Davis J.D., Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32(1): 49–65.
55. Samuels M.H. Cognitive function in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3611–3.
56. Szyrnski V. Some psychiatric syndromes in internal medicine. *Psychosomatics.* 1961; 2(2): 76–9.
57. Manto M., Hampe C.S. Endocrine disorders and the cerebellum: From neurodevelopmental injury to late-onset ataxia. *Handb Clin Neurol.* 2018; 155: 353–68.
58. Ercoli T., Defazio G., Muroi A. Cerebellar syndrome associated with thyroid disorders. *Cerebellum.* 2019; 18(5): 932–40.
59. Stroyev Yu.I., Churilov L.P. Gipokal'tsiyemiy i fobii v klinicheskoy kartine avtoimmunnogo tiroidita. [Hypocalcemia and phobias in the clinical picture of autoimmune thyroid]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* Tomsk: 2011; 26(S1): 239–40. (in Russian)
60. Stroev Yu.I., Sobolevskaya P.A., Churilov L.P., Utekhin V.I. Rol' gipokal'tsiyemii i vitamina D₃ v patogeneze fobiy pri khronicheskom avtoimmunnom tiroidite Khasimoto. [The role of hypocalcemia and vitamin D₃ in the pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Tyroen Hasimoto]. *Pediatr.* 2017; 8(4): 39–42. (in Russian)
61. Engum A., Bjørø T., Mykletun A., Dahl A.A. An association between depression, anxiety and thyroid function — a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106: 27–34.
62. Yalcin M.M., Altinova A.E., Cavnar B. et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J.* 2017; 64: 425–9.
63. Giynas Ayhan M., Uguz F., Askin R., Gonen M.S. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid hashimoto's thyroiditis: A comparative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36(1): 95–8.
64. Kirim S., Keşkek S.O., Köksal F. et al. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2012; 59(8): 705–8.
65. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Yu.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101364.
66. Churilov L.P., Sobolevskaya P.A., Stroev Yu.I. et al. On the pathogenesis of psychic disorders in Hashimoto's thyroiditis. *Pathophysiology.* 2018; 25(3): 201.
67. Sobolevskaya P.A., Andreyev B.V., Gvozdetskiy A.N. i dr. Vzaimosvyaz' psikhonevrologicheskikh narusheniy i endokrinnykh parametrov pri avtoimmunnom tiroidite Khasimoto [The relationship of psychoneurological disorders and endocrine parameters in the autoimmune tirois Hasimoto]. *Pediatr.* 2020; 11(4): 55–68. (in Russian)
68. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Fesenko Yu.A. i dr. O metabolicheskoy obuslovlennosti povedeniya cheloveka: nevroz- i psikhopatopodobnyye reaktsii pri obmennykh narusheniyakh. [On the metabolic conditionality of human behavior: neurosis and psychopath-like reactions in exchange disorders]. V kn.: Fesenko Yu.A., Churilov L.P., Khudik V.A. Nevroz i stress. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2018: 266–84. (in Russian)
69. Tost M., Monreal J.A., Armario A. et al. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(1): 1–14.
70. Kaplan J.L., Castro-Revoredo I. Severe Hypothyroidism Manifested as Acute Mania With Psychotic Features: A Case Report and Review of the Literature. *J Psychiatr Pract.* 2020; 26(5): 417–22.
71. Misiak B., Stańczykiewicz B., Wiśniewski M. et al. Thyroid hormones in persons with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 111: 110402.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАССИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Андрей Глебович Васильев, Ксения Владимировна Морозова, Татьяна Викторовна Брус, Михаил Маркович Забежинский, Алефтина Алексеевна Кравцова, Лев Дмитриевич Балашов, Анна Валентиновна Васильева, Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова, Мария Александровна Пахомова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: avas7@mail.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. В настоящее время, по данным экспертов ВОЗ, в мире от осложнений беременности и родов ежегодно умирают более 500 000 женщин. До сих пор основной причиной 75% материнской смертности остаются массивные кровотечения. При физиологически протекающей беременности наблюдаются изменения в системе гемостаза, направленные в сторону гиперкоагуляции, — это относится к проявлениям общей циркуляторной адаптации организма беременной женщины к гестационному процессу. Однако данные физиологические изменения создают фон для срыва адаптационных механизмов при любой критической ситуации во время беременности и родов. Возможными причинами кровотечения в акушерской практике являются прерывание беременности всех сроков, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, вращение плаценты, разрыв матки и мягких тканей родовых путей, гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде, а также наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза. Опираясь на накопленный большой практический опыт по этой теме, проведен сравнительный анализ клинических рекомендаций по ведению послеродового кровотечения четырех ведущих организаций: Американского колледжа акушерства и гинекологии, Королевского австралийского и новозеландского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Канадского общества акушеров и гинекологов. В обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и современных методах лечения акушерских кровотечений.

Ключевые слова: кровотечение; беременность; роды; гемостаз; фибринолиз.

PATHOPHYSIOLOGIC FEATURES OF MASSIVE HEMORRHAGE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

© Andrey G. Vasiliev, Kseniya V. Morozova, Tatyana V. Brus, Mikhail M. Zabezinskiy, Alefina A. Kravcova, Lev D. Balashov, Anna V. Vasil'eva, Sarng S. Pyurveev, Anna N. Kosova, Mariya A. Pahomova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Andrey G. Vasiliev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. Currently, according to WHO experts, more than 500,000 women die annually from complications of pregnancy and childbirth in the world. Massive bleeding is still the main cause of 75% of maternal mortality. With a physiologically proceeding pregnancy, changes in the hemostasis system are observed, directed towards hypercoagulation — this refers to the manifestations of the general circulatory adaptation of the pregnant woman's body to the gestational process. However, these physiological changes create a background for disruption of adaptive mechanisms in any critical situation during pregnancy and childbirth. Possible causes of bleeding in obstetric practice are: termination of pregnancy of all terms, premature detachment of a normally located placenta, placenta previa, rupture of the

uterus, rupture of the soft birth canal during childbirth, hypotonic bleeding in the early postpartum period, as well as hereditary and acquired defects of the hemostasis system. Based on the accumulated extensive practical experience on this topic, a comparative analysis of clinical recommendations for the management of postpartum bleeding by four leading organizations was carried out: the American College of Obstetrics and Gynecology, the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists, the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) and the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists. The review presents up-to-date data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and modern methods of treatment of obstetric bleeding.

Key words: bleeding; pregnancy; childbirth; hemostasis; fibrinolysis.

Кровотечение — это выход цельной крови за пределы контура системы кровообращения из-за нарушения его целостности. Наиболее тяжёлыми для человека являются острые массивные кровотечения [5, 8, 18, 26]. Проблема массивных кровотечений актуальна в наше время: травматизм, хирургические методы лечения, роды сопровождаются кровопотерей [10, 32]. Острое массивное кровотечение всегда включает механизмы воспаления, апоптоза, в результате которого происходит клеточная гибель [2, 3]. Женщины в большей степени подвержены риску осложнений во время вынашивания ребенка и родов. Одним из этих рисков является послеродовое кровотечение [1, 14]. Кровотечение занимает одно из ведущих мест в акушерских осложнениях [20, 41]. До 4% кровотечений случаются в результате гипотонии матки и 1% — при нарушениях в системе гемостаза [4, 6].

Материнское кровотечение, определяемое как совокупная кровопотеря, превышающая или равная 1000 мл, или кровопотеря, сопровождающаяся признаками или симптомами гиповолемии в течение 24 часов после родов, остаётся ведущей причиной материнской смертности во всем мире [28, 49]. Нельзя недооценивать кровопотерю во время родов, так как даже потеря более 500 мл требует дополнительного вмешательства и контроля. Выделяют первичное кровотечение, которое происходит в первые 24 часа после родов, и вторичное послеродовое кровотечение — это кровотечение, которое происходит в период после 24 часов и до 12 недель после родов [69].

Наиболее тяжёлые осложнения послеродового кровотечения включают: респираторный дистресс-синдром взрослых, шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, острую почечную недостаточность, потерю фертильности и некроз гипофиза [75]. Острое послеродовое кровотечение является ведущей причиной материнской смертности во всем мире [17, 38]. В связи с этим акушеры-гинекологи должны быть осведомлены о клинических проявлениях и принципах ведения рожениц с развившимся массивным кровотечением.

Первичная оценка состояния пациентки с кровотечением требует мониторинга артериального давления, пульса, наполнения капилляров, психического состояния и мочеиспускания. Это позволяет оценить количество и скорость кровопотери в непосредственном лечении. Одно из грозных последствий массивного кровотечения в родах — геморрагический шок — это состояние, при котором недостаточная перфузия органов приводит к недостатку кислорода для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Следствием этих изменений яв-

ляются воспаление, дисфункция эндотелия и нарушение нормальных обменных процессов в жизненно важных органах. Как только эти события установлены, процесс шока практически необратим, даже если объем и дефицит эритроцитов исправлены. Основными целями терапии такого состояния являются контроль источника кровопотери, восстановление адекватной кислородной емкости, поддержание адекватной тканевой перфузии.

Пациенты с тяжёлым послеродовым кровотечением также подвержены риску развития гипотермии — тяжелого осложнения, которое в значительной степени способствует заболеваемости и смертности [27, 48].

Хотя за последние десятилетия смертность от послеродового кровотечения (ПК) существенно сократилась в развитых странах, во всём мире от массивного послеродового кровотечения каждые 4 минуты умирает 1 женщина. Предвидение массивного послеродового кровотечения, распознавание причины и принятие своевременных адекватных мер по контролю кровотечения, восполнению потерянного объема крови и восстановлению кислородосодержащей способности, а также коррекция коагулопатии помогут спасти жизнь [13, 62, 83].

Не так давно Всемирная организация здравоохранения сообщила, что на долю ПК приходится почти 1/5 часть материнской смертности во всем мире, начиная от 8% в развитых регионах и почти 30% в Восточной Азии и в Северной Африке [42].

Патофизиология патологического маточного кровотечения (МК) столь же разнообразна, как и классификация заболевания. МК может быть вызвано тазовой патологией, так как есть искажения полости эндометрия из-за миомы матки, полипов или из-за рыхлой ткани эндометрия. Рыхлый, сосудистый и лишённый стромальной поддержки эндометрий приводит к тяжёлому, непрерывному маточному кровотечению.

Среди причин МК выделяют также системные заболевания. В частности, ожирение — это эпидемия, последствия которой затрагивают каждый аспект жизни и каждую систему органов. У женщин ожирение тесно коррелирует с синдромом поликистозных яичников. Коагулопатии также могут привести к МК: у 13% женщин с аномальным маточным кровотечением (АМК) есть вариант болезни фон Виллебранда, и у 20% — приобретенная коагулопатия. Важную роль в развитии МК играют препараты, которые принимает пациентка. Тамоксифен, аспирин, антикоагулянты, кортикостероиды, трициклические антидепрессанты и другие медикаменты оказывают существенное влияние на систему гемостаза.

Первоначальная диагностика таких пациенток включает: общий анализ крови, определение группы крови, биохимический анализ крови, включающий печеночные ферменты, билирубин, общий холестерин. Дополнительные тесты — это исследование гормонов щитовидной железы, уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина. Если имеется клиническое подозрение на коагулопатию, то рекомендуется проведение коагулограммы. Что касается лечения и ведения, то первоначальной целью является стабилизация гемодинамики пациентки. Для нестабильной пациентки перед оперативным вмешательством следует провести маточную тампонаду [19, 22, 43].

Стандартное хирургическое вмешательство для гемодинамически нестабильной пациентки — это дилатация матки и кюретаж. Совместно с гистероскопией она может помочь в диагностике причин кровотечения. Недостатком этой методики является то, что она может принести только временное облегчение. Она не ликвидирует основной причины, поэтому медикаментозная терапия должна начинаться сразу после прекращения МК. Основная цель медикаментозной терапии — контролировать текущее и уменьшить будущие эпизоды кровотечения. Первая линия выбора препаратов для МК — гормональная терапия. Существует несколько её вариантов, включая комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты эстрогена, медроксипрогестерон, транексамовая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты.

Механизм действия эстрогенной терапии заключается в быстром нарастании эндометрия над обнажённой поверхностью эпителия. Рекомендуемая доза составляет 25 мг внутривенно каждые 4–6 часов в течение 24 часов. После 24 часов пациент должен перейти к оральным контрацептивам. НПВП эффективно снижают менструальное кровотечение, блокируя высвобождения провоспалительных простагландинов, однако они менее эффективны, чем транексамовая кислота, даназол или внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел. Безусловно, эти препараты имеют свои побочные эффекты, которые наиболее выражены при терапии даназолом [29, 30].

Аномальное маточное кровотечение (АМК) — это широкий термин, описывающий нарушения менструального цикла, связанные с частотой, регулярностью, продолжительностью и объемом кровопотери вне беременности. До 1/3 женщин испытывают аномальные кровотечения в своей жизни, причём нарушения чаще всего происходят в период менархе и перименопаузы. Нормальный менструальный цикл имеет частоту 24 до 38 дней, длится от 7 до 9 дней, с потерей крови от 5 до 80 миллилитров. Превышения любого из этих параметров представляют собой АМК. Старые термины, такие как олигоменорея, меноррагия и дисфункциональное маточное кровотечение, следует отбросить в пользу простых терминов для описания природы аномального маточного кровотечения. Пересмотренная терминология была впервые опубликована в 2007 году, а затем обновлена Международной федерацией акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2011 и 2018 годах.

Системы FIGO сначала определяют АМК, а затем дают аббревиатуру для общей этиологии. Эти описания применимы

к хроническому негестационному АМК. В 2018 году комитет добавил межменструальное кровотечение и определил нерегулярные кровотечения как выходящее за пределы 75-го перцентиля. АМК также можно разделить на острые и хронические. Острое АМК — это чрезмерное кровотечение, требующее немедленно вмешательства для предотвращения большой кровопотери. Острое АМК может возникать само по себе или накладываться на хроническое АМК, которое относится к нарушениям менструального кровотечения во время предыдущих 6 месяцев [51].

Тяжёлое менструальное кровотечение нарушает физическое, социальное благополучие и качество жизни женщины. До 20% женщин с кровотечением имеют наследственное нарушение свертываемости крови. Оценка кровотечения должна включать менструальный и гинекологический анамнез [50].

Распространенность нарушения свертываемости крови, в частности болезни Виллебранда, среди взрослых женщин с объективно документированной меноррагией, как постоянно сообщается, составляет от 10 до 20% и даже выше у подростков, страдающих меноррагией [51].

Для предотвращения кровотечений следует учитывать следующие факторы:

1. Наследственные нарушения кровоточивости следует учитывать при дифференциальной диагностике всех пациентов с меноррагией.

2. У женщин, имеющих в личном и семейном анамнезе повторяющиеся кровотечения, требуется дополнительное исследование параметров гемостаза: гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов, ферритина, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени в динамике.

3. Наследственное нарушение свертываемости крови не является противопоказанием к гормональной терапии (пероральные контрацептивы, медроксипрогестерон, даназол и т.д.). Эти препараты представляют первую линию выбора медикаментозной терапии. Препараты крови не следует применять женщинам с легкими нарушениями свертываемости.

4. У женщин, которые больше не хотят сохранять свою фертильность, консервативная хирургическая терапия (абляция) и гистерэктомия могут быть допустимыми. Для минимизации риска интраоперационного и послеоперационного кровотечения факторы свертывания крови следует корректировать до операции.

5. Девочки с семейной историей болезни Виллебранда или другими наследственными нарушениями кровоточивости, должны пройти предменархальное обследование, чтобы определить, унаследовали ли они болезнь. Это позволит как пациентке, так и её семье подготовиться к её первому и последующим менструальным периодам. Когда это возможно, исследование должно быть проведено до начала пероральной контрацептивной терапии, поскольку гормонально-индуцированное увеличение фактора VIII может маскировать диагноз.

6. Беременность у женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови может потребовать мультидисциплинарного подхода. Женщины с тяжелыми нарушениями свертываемости

ваемости крови или с плодом, подверженным риску тяжёлого нарушения свертываемости крови, должны рожать в присутствии консультантов в области акушерства, анестезиологии, патологии и педиатрии.

7. Вакуумная экстракция, щипцы — всего этого следует избегать, если известно, что плод подвержен риску врождённого нарушения кровотока. Кесарево сечение должно проводиться только по акушерским показаниям.

8. Эпидуральная и спинальная анестезии противопоказаны при наличии коагуляционного дефекта. Противопоказаний к регионарной анестезии нет, если коагуляция нормализуется. Решение об использовании регионарной анестезии должно приниматься в индивидуальном порядке.

9. Женщины с наследственными нарушениями свертываемости должны быть предупреждены о возможности чрезмерного послеродового кровотечения и проинструктированы.

10. Внутримышечных инъекций и хирургического вмешательства следует избегать у новорождённых, подверженных риску тяжёлого наследственного кровотечения до тех пор, пока не станет возможным адекватное обследование [31].

Большая часть материнской смертности вызвана акушерскими кровотечениями, и почти три четверти из них приходится на послеродовой период. Частота послеродовых кровотечений возрастает с 10-й по 19-ю минуту третьей стадии родов. С каждой дополнительной десятиминутной продолжительностью третьей стадии риск развития послеродового кровотечения значительно возрастает. Риск материнской смерти вследствие кровоизлияния может быть снижен при своевременном и надлежащем уходе [47, 87].

Ключевым элементом патогенеза острой массивной кровопотери является резкое уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК): уменьшение общей емкости кровеносного русла, активация эндокринной и нервной систем, увеличение прогемостатического потенциала крови и проницаемости микроциркуляторного русла [23, 58]. Оценка кровопотери бывает абсолютной или относительной. При абсолютной кровопотере расчёт идет по индексу Альговера–Брубера. Относительная кровопотеря — это отношение ОЦК к массе тела. В родах физиологическая потеря крови не должна превышать 0,5% от массы тела роженицы. Кровопотеря в 1% приводит к тяжелым последствиям.

Существует также визуальный гематокритный метод Мооре, формула М.А. Либова, классификация кровопотери по Брюсову [1, 9]. Во время нормально протекающей беременности развивается гиперкоагуляция [11, 34]. При нормальной физиологической беременности увеличивается протромбин, так как активируется внешний путь свертывания [17, 26].

Однако существует ряд причин, при которых данный баланс может быть нарушен: предлежание плаценты, атония матки и внематочная беременность — это несколько примеров состояний пациенток, которые могут привести к кровопотере [41, 62, 81]. Сюда также относятся полное или частичное предлежание, отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв матки [7, 21, 25, 46]. Вращение плаценты является одним из самых болезненных состояний, с которыми сталкиваются акушеры. Частота

этого состояния резко возросла за последние 20 лет. Основным фактором, способствующим этому, предположительно является увеличение частоты кесарева сечения. Данное состояние создаёт значительный риск массивного кровоизлияния и связанных с ним осложнений, таких как коагулопатия потребления, полисистемная органная недостаточность и смерть.

Вращение плаценты — одно из серьёзных осложнений беременности, приводящих к массивному кровотечению, гистерэктомии и перинатальной смерти матери и плода. Патологически адгезивная плацента может быть разделена на три типа: плацента срастающаяся, инкретирующая и перкретирующая — в зависимости от глубины инвазии ворсин плаценты в миометрий матки. Однако перинатальные исходы сильно различаются в этих типах. Следует отметить, что профилактическая баллонная окклюзия инфраренальной аортальной артерии является для пациентов лучшим способом, чем практическая баллонная окклюзия внутренней подвздошной артерии [68, 74, 80].

Вращение плаценты — это многофакторный процесс, охватывающий гетерогенную группу состояний, характеризующихся аномальной инвазией трофобластической ткани через миометрий и серозную оболочку матки. Вращение плаценты связано с высоким бременем неблагоприятных материнских исходов, включая тяжёлое, угрожающее жизни кровотечение, необходимость переливания крови, повреждение соседних органов и смерть. Ультразвуковое исследование во II и в III триместрах беременности служит основным инструментом диагностики вращающейся плаценты [16, 64, 86, 88], в то время как магнитно-резонансная томография обычно выполняется для подтверждения диагноза и определения топографии инвазии плаценты. Кесарево сечение с плацентой, оставленной на месте между 34-й и 35-й неделями беременности, в настоящее время является «золотым стандартом» хирургического лечения нарушений вращающейся плаценты. Консервативное лечение, такое как сохранение матки с оставлением плаценты на месте, должно быть ограничено количеством пациентов, желающих сохранить фертильность. Наконец, эндоваскулярная интервенционная радиология была предложена для уменьшения объема потери крови, улучшения визуализации операционного поля и уменьшения хирургических осложнений, и она всё шире применяется в специализированных центрах [53, 87, 91].

Кроме того, существует повышенный риск хирургических осложнений, таких как повреждение мочевого пузыря, мочеточников и кишечника, и необходимость повторного вмешательства. Большинство женщин нуждаются в переливании крови, часто в больших количествах, а многим требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии [85]. В этих случаях необходимо раннее привлечение консультанта акушера-гинеколога, анестезиолога, гематолога и банка крови. Не существует установленных критериев для начала переливания эритроцитов, и решение принимается исключительно на основе клинических и гематологических параметров, которые были обсуждены наряду с общими принципами переливания крови в акушерстве и некоторыми практическими рекомендациями [71].

Есть две причины нарушения свертывания крови, наблюдаемые в АК. Одной из них является коагулопатия потребления, при которой тканевые факторы, поступающие в материнский кровоток, активируют экзогенные факторы свертывания, образуя комплекс с активированным фактором VII и потребляя фибриноген, что приводит к снижению концентрации фибриногена в крови.

Вторая причина — это дилуционная коагулопатия, при которой происходит крупномасштабная потеря факторов свертывания с уменьшением кровообращения вследствие массивной кровопотери. Из-за физиологических изменений и фибринолиза, характерных только для беременных женщин, необходимая концентрация фибриногена в крови и эффект концентрата для добавления фибриногена могут отличаться в области акушерства в сравнении с сердечно-сосудистой хирургией и травмой [52, 57].

Если на ранней стадии проводится достаточное восполнение фактора свертывания крови, прогноз пациента может быть улучшен. В процессе, называемом гемостатической реанимацией, местный хирургический гемостаз и улучшение коагулопатии выполняются одновременно для улучшения состояния пациента. Обычно для гипотензивного шока, вызванного массивным кровоизлиянием, ОЦК обеспечивается поддержанием реального давления путём введения кристаллоидной жидкости. Кроме того, большой объем инфузии для поддержания артериального давления может уменьшить концентрацию фактора свертывания крови путём разведения, делая коагулопатию тяжёлой, и усугубляя кровоизлияние из-за отказа тромбообразования [24, 39].

Было показано, что ещё до возникновения дилуционной коагулопатии, вызванной инфузией большого объема, тканевые нарушения проявляются из-за низкого рефлюкса крови в результате массивной кровопотери, что может привести к тяжелой коагулопатии. То есть гипоперфузия в ткани вследствие массивной кровопотери увеличивает выработку тромбомодулина в сосудистых клетках эндотелия; тромбомодулин связывается с тромбином и образует комплекс тромбин-тромбомодулин (тромбин-ТМ-с) [40, 44]. При этом стимуляция фибрина тромбом снижается. Кроме того, тромбин-ТМ-с способствует активации белка С, а активированный белок С необратимо ингибирует факторы Va и VIIIa и индуцирует коагулопатию, подавляя ингибитор активатора плазминогена-1 и способствуя увеличению тканевого активатора плазминогена. Следовательно, продукция плазмина увеличивает и повышает фибриноген, ухудшая системы фибринолиза.

Для предотвращения таких состояний факторы свертывания должны быть заранее дополнены с помощью свежезамороженной плазмы и концентрированных препаратов факторов свертывания. Правильнее оценивать в динамике концентрацию фибриногена в крови, которая имеет самую сильную корреляцию с тяжестью нарушения свертывания, в качестве индикатора для улучшения лечения нарушения свертывания. Быстрая нормализация уровня фибриногена в крови уменьшает объем кровопотери [67, 77, 90].

В случаях критического АК, приводящего к крайней гипофибриногенемии, фибриноген служит маркером, указывающим на критическую тяжесть, и раннее добавление фибриногена, ориентированное на гемостатическую реанимацию, является жизненно важным средством для стабилизации катастрофического состояния.

Фибриноген — важный эндогенный компонент гемостаза, его концентрация в плазме увеличивается во время беременности. Массивная трансфузия часто используется как лечение, но и сама по себе может привести к разжижению крови. Действительно, фибриноген — первый фактор свертывания крови, который снижается до критически низкого уровня при значительной кровопотере и замещении. Количество тромбоцитов может снижаться во время беременности (гестационная тромбоцитопения), хотя это редко достигает уровня, значительно повышающего риск кровотечения. Это так называемый HELLP-синдром. HELLP-синдром является опасным для жизни акушерским осложнением и считается мультисистемным расстройством, подлежащим лечению в отделении интенсивной терапии. Смертность среди женщин с HELLP-синдромом была связана с низким количеством тромбоцитов, низким уровнем фибриногена, значением МНО и высокими сывороточными уровнями АСТ, АЛТ и ЛДГ [65, 79, 81]. Адекватный хирургический контроль, переливание продуктов крови, применение фармакологических агентов (транексамовой кислоты) и концентратов свертывания, например, фибриногена и протромбинового комплекса, приводит к улучшению гемостаза и снижению смертности, связанной с кровотечением. Руководство по применению этих препаратов с использованием вязкоупругих тестов, вероятно, станет стандартом лечения в ближайшем будущем [66, 76, 84].

Несколько авторов предложили более простое определение любого количества кровопотери, которое создает гемодинамическую нестабильность у матери. Транскатетерная эмболизация маточных артерий была впервые введена в качестве лечения послеродового кровотечения в 1979 году. Это нехирургическое, минимально инвазивное, чрезвычайно безопасное и эффективное лечение для борьбы с чрезмерным кровотечением женского репродуктивного тракта. В больницах, где интервенционные рентгенологи имеют опыт и технические знания для выполнения тазовой ангиографии и эмболизации, этот терапевтический вариант может играть ключевую роль в лечении возникающих акушерских кровотечений [70, 89].

Подготовка и оценка, а также снижение факторов риска кровотечения могут быть первичными в лечении ПК. При отсутствии профилактики и быстрой оценки введение лекарств с агрессивной жидкостью и переливание крови становятся следующим лучшим методом лечения [20, 84, 85]. Тем не менее хирургическая оценка и лечение также должны быть частью стратегии оказания помощи и применены незамедлительно при необходимости. Подготовку к хирургическому лечению включает правило 4Т:

T1 — тонус (наличие атонии матки);

T2 — травма (наличие разрывов матки и мягких тканей);

T3 — ткань (наличие и объем сохранённой ткани);

T4 — тромбин (активность системы свертывания).

Хирургическое лечение кровотечения перед гистерэктомией подразделяется на три направления: восстановление сократительной способности матки (удаление ткани, восстановление целостности после травмы); уменьшение кровопотери, что позволяет дать время для утеротонического эффекта, и восстановление тонуса путем внутренней или внешней тампонады. Первые восстанавливают физиологию матки и нормальную анатомию. Это включает в себя иссечение и ликвидацию рваных ран, удаление остаточных продуктов, а также восстановление нормальной анатомии матки после инверсии. Вторая группа уменьшает кровоток и кровопотерю за счёт хирургической перевязки и эмболизации маточных артерий, что дает время для инволюции [33, 35]. Третья группа реплицирует сосудистую компрессию инволюции матки путём тампонады через маточный баллон. Как правило, это должно быть выполнено поэтапно, прерывая кровоснабжение матки из ее четырех основных источников: маточной артерии — выше и ниже уровня мочеточника, влагалищной ветви матки и яичниковой артерии. Предполагается, что внутреннее сжатие сосудистой сети баллоном уменьшает кровоток и в конечном итоге способствует каскаду свертывания крови.

Существует несколько видов внутриматочных баллонов, в том числе баллонный катетер Бакри [54, 59]. Несмотря на то что ни в одном рандомизированном исследовании не сравнивались различные баллоны по их эффективности, есть данные, что их использование снижает потребность в инвазивных процедурах, включая эмболизацию маточных артерий. У гемодинамически стабильных пациентов применение баллонных катетеров можно рассматривать как вариант профилактики рецидивов кровотечения. Этот метод был успешно использован для остановки послеродового кровотечения и сохранения матки с поддержанием будущей фертильности, если для эмболизации используется абсорбируемый материал (например, гель-пена). Однако, если пациент гемодинамически нестабилен, рекомендуется продолжить гистерэктомию.

При отсутствии этих процедур по спасению матки и фертильности гистерэктомия становится последним методом лечения. После того, как будет принято решение о гистерэктомии, это должно происходить стандартным образом, хотя особое внимание следует уделять размеру маточных сосудов во время беременности. Не существует рекомендаций относительно выполнения супрацервикальной или тотальной гистерэктомии. Это, как правило, остается на усмотрение хирурга и конкретного клинического сценария, включая локализацию и тяжесть кровотечения [57, 61].

Восстановление нормальной анатомии и физиологии, оценка и ушивание разрывов, обследование промежности, свода влагалища и шейки матки — всё это необходимо при любом методе хирургического лечения ПК. Если кровотечение продолжается после медикаментозного лечения ПК, хирургические методы, снижающие маточный кровоток и

пульсовое давление, могут помочь уменьшить кровопотерю, давая время для нормальной физиологической и/или медицинской инволюции утеротониками [71, 72]. Послеродовое кровотечение — это симптом, а не диагноз, поэтому бдительный клиницист должен искать причину кровотечения. Хирургическое лечение послеродового кровотечения не следует откладывать в условиях продолжающегося кровотечения. Эти методы, в сочетании с медицинскими и кроветворными методами лечения, могут способствовать снижению материнской заболеваемости и смертности [15, 38].

Внутривенное введение железа можно считать безопасной и эффективной стратегией для пополнения запасов железа и коррекции как связанной с самой беременностью, так и с развившейся железодефицитной анемией [48, 51].

Недавно появился новый участник терапевтического арсенала — хитозан (Celox), который уже несколько лет используется военными врачами для остановки кровотечения из боевых ран. В 2012 году проведено первое исследование с успешным использованием марли с хитозановым покрытием для лечения тяжёлых послеродовых кровотечений. Проводилось тампонирование хитозановой марлей после гемостатической гистерэктомии с постоянным кровотечением. Такое лечение не требует обучения, и его стоимость составляет одну пятую стоимости внутриматочного баллона. Используя две формы хитозана, порошок и марлю, мы имеем в распоряжении новый терапевтический метод для лечения серьезных случаев кровотечения [12, 45].

Активное ведение 3-го этапа снижает риск послеродовой кровопотери и определяется как профилактическое утеротоническое. Выбор утеротоника варьирует по всему миру и может оказывать влияние на исход беременности. Окситоцин, по сравнению с другими утеротониками, может уменьшить кровопотерю и потребность в других дополнительных препаратах. Влияние окситоцина, по сравнению с алкалоидами спорыньи, не определено в отношении потребности в дополнительных утеротониках и переливании крови [73, 78].

Сравнивая рекомендации по профилактике и ведению ПК, проведен описательный анализ руководящих принципов Американского колледжа акушерства и гинекологии, Королевского австралийского и новозеландского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Канадского общества акушеров и гинекологов. Во всех четырех рекомендациях ППГ был определен по-разному. Факторы риска, которые были подчеркнуты в рекомендациях, давали высокий риск катастрофического кровотечения (например, предыдущие роды кесаревым сечением и предлежание плаценты). Все организации, кроме Американской коллегии акушеров-гинекологов, рекомендовали активное ведение 3-го этапа родов для первичной профилактики ПК во всех вагинальных родах. Окситоцин был рекомендован повсеместно в качестве препарата для профилактики ПК при вагинальных родах.

Королевский австралийский и новозеландский колледж акушеров и гинекологов и RCOG рекомендовали разработать

протокол массивного вливания крови для управления реанимацией ПК. Рекомендации по нехирургическим стратегиям лечения, таким как упаковка матки и баллонная тампонада, варьировали во всех руководствах. Все организации рекомендовали перевести ребенка в учреждение третичной медицинской помощи при подозрении на аномальную плаценту. Конкретные показания к гистерэктомии отсутствовали во всех руководствах, и RCOG рекомендовал гистерэктомию скорее раньше, чем позже, с помощью второго консультанта.

Между четырьмя национальными организациями есть существенные различия в руководящих принципах профилактики и лечения ПК, что подчеркивает необходимость более четкого представления фактических данных и более последовательного обобщения имеющихся данных в отношении ведущей причины материнской смертности [63, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первостепенное внимание следует уделять профилактике акушерских кровотечений, которая должна начинаться на этапе диспансерного наблюдения за беременной в женской консультации. Целесообразно формирование групп риска пациенток, у которых имеются отягчающие факторы по развитию кровотечения в родах. Во время диспансеризации следует минимизировать их влияние на организм беременной. Если же кровотечение все же развилось, следует помнить, что тяжесть состояния беременных, рожениц и родильниц при массивной кровопотере обусловлена в первую очередь потерей плазмы, нежели циркулирующих форменных элементов. Именно поэтому восполнение объема плазмы и факторов свертывания является внеочередной задачей при проведении инфузионно-трансфузионной терапии таким пациенткам.

ЛИТЕРАТУРА

- Арестова И.М., Киселева Н.И., Жукова Н.П. и др. Акушерские кровотечения. Диагностика, методы определения кровопотери и остановки кровотечения. *Охрана материнства и детства*. 2010; 1(15): 47.
- Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Стресс раннего периода жизни как фактор риска развития перекармливания у детей. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1.
- Боровкова Н.В., Валетова В.В., Тимербаев В.Х. и др. Реакция лейкоцитов и апоптоз лимфоцитов периферической венозной крови как маркер тканевой ишемии при острой массивной кровопотере. *Общая реаниматология*. 2013; 9(4): 18–22.
- Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Пат. 2757199. Российская Федерация МПК А61D 99/00, G09B 23/28, С13К 11/00. № 2020139933; заявл. 03.12.2020, опубл. 12.10.2021, Бюл. №29.
- Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. *Педиатр*. 2017; 8(2): 62–7.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(3): 21–6.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7.
- Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинат содержащими препаратами. *Педиатр*. 2016; 7(4): 132–41.
- Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П. и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 88–90.
- Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении кораллоидного нефролитиаза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009; 4 (33): 183–6.
- Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител. *Цитология*. 2018; 60(2): 71–80.
- Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н. Частота послеродовых кровотечений у женщин разных соматотипов. *Педиатр*. 2019; 10(1): 37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41.
- Девятова Е.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — тяжелое акушерское осложнение: что делать? Можно ли предотвратить? *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2016; 3(13).
- Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Сопоставимый анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков. *Педиатр*. 2021; 12(2): 19–28.
- Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
- Кузнецов О.Е., Волчков О.М., Кузьмина Ю.А. Актуальные научные исследования в современном мире. 2016; 9–5(17): 96–100.
- Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 4–9.
- Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Шифман Е.М. и др. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты. *Педиатр*. 2016; 7(3): 117–27. DOI: 10.17816/PED73117-127.
- Сарбасова А. Е., Синчихин С. П., Степанян Л. В. и др. Снижение кровопотери при кесаревом сечении. *Астраханский медицинский журнал*. 2016; 11(4): 37–43.
- Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Обзор рекомендаций по интенсивной терапии острой массивной кровопотери в акушерстве. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 5 (84): 48–60.
- Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. *Педиатр*. 2014; 5(2): 81–7.



23. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 4(45): 30–3.
24. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. *Педиатр*. 2017; 8(4): 78–85.
25. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Российские биомедицинские исследования*. 2017; 2(4): 11–7.
26. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1(33): 148–53.
27. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(3): 17–21.
28. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Педиатр*. 2012; 3(2): 3–19.
29. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С. и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158(10): 500–2.
30. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатр*. 2015; 6(2): 71–7.
31. Хачатурян В.А., Хафизова Е.Э., Аксенова Н.Н. и др. Методология и инструменты проектного управления в процессах документирования острой интраоперационной кровопотери. *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 11(6): 77–82.
32. Царев А.В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2017; 3(4 (141)): 239–42.
33. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С. и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012; 2(38): 119–27.
34. Шаталова Г.Ю. Оценка показателей гемостаза у потомков, рожденных от самок крыс в норме и в экспериментальных моделях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2012.
35. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(2): 15–9.
36. Юдина И.А. Прогнозирование индивидуального риска гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016; 19(240): 53–60.
37. Akay O.M. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(6): 850–8.
38. Antony K.M., Dildy G.A. 3rd. Postpartum hemorrhage: the role of the Maternal-Fetal Medicine specialist in enhancing quality and patient safety. *Semin Perinatol*. 2013; 37(4): 246–56. DOI: 10.1053/j.semperi.2013.04.004.
39. Bahadur A., Khoiwal K., Bhattacharya N. et al. The effect of intra-uterine misoprostol on blood loss during caesarean section. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019; 39(6): 753–6.
40. Barinov S., Tirskaia Y., Medyanikova I. et al. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(9): 1449–53.
41. Bazarova Z.Z., Sobirova S.E., Todjiyeva N.I., Xudayarova D.R. Quality of life of women undergoing obstetric hysterectomy. *European science review*. 2018; 9–10–2: 38–40.
42. Bilgin Z., Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period. A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019; 58(6): 748–56.
43. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): CD000400.
44. Brun R., Spoerri E., Schäffer L. et al. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 265.
45. Carles G., Dabiri C., Mchirgui A. et al. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46(9): 693–5.
46. Cauldwell M., Steer P.J., Curtis S. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by the inherited aortopathy Loeys-Dietz syndrome. *BJOG*. 2019; 126(8): 1025–31.
47. Chen L., Wang X., Wang H. et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 30.
48. Cohen W.R. Hemorrhagic shock in obstetrics. *J Perinat Med*. 2006; 34(4): 263–71.
49. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *ObstetGynecol*. 2017; 130(4): e168–e186.
50. Davies J., Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017; 151(Suppl 1): S70–7.
51. Davis E., Sparzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
52. Demers C., Derzko C., David M., Douglas J. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet-Gynaecol Can*. 2005; 27(7): 707–32.
53. Di Mascio D., Cali G., D'antonio F. Updates on the management of placenta accreta spectrum. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(2): 113–20.
54. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD011000.
55. Era S., Matsunaga S., Matsumura H. et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after mas-

- sive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(1): 39–43.
56. Fauziah S.F., Suryono S., Widyawati M.N. Postpartum blood loss measurement using digital image processing. *E3S Web of Conferences.* 2018; 73(s. 1): 13023.
 57. Franchini M., Liumbruno G.M. Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it! *Blood Transfus.* 2019; 17(2): 87–8.
 58. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta.* 1985; 153: 241–7.
 59. Gilmandyar D., Thornburg L.L. Surgical management of postpartum hemorrhage. *SeminPerinatol.* 2019; 43(1): 27–34.
 60. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A. et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(2): 126.e1–126.e18.
 61. Jain R., Agrawal S., Verma K. et al. Comparison of intramuscular methylethylgometriner, rectal misoprostol, and low-dose intravenous oxytocin in active management of the third stage of labor. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019; 31(3): 158–62.
 62. Jansen C., de Mooij Y.M., Blomaard C.M. et al. Vaginal delivery in women with a low-lying placenta: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(9):1118–1126.
 63. Joshua D. Dahlke MDa Hector Mendez Figueroa MDb Lindsay Maggio MDc Alisse K. Hauspurg MDc Jeffrey D. Sperling MDc Suneet P. Chauhan MDc Dwight J.Rouse MDc. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1): 76.e1–76.e10
 64. Kabiri D., Masarwy R., Schachter-Safrai N. et al. Trial of labor after cesarean delivery in twin gestations: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4): 336–47.
 65. Loughran J.A., Kitchen T.L., Sindhakar S. et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 38: 127–30.
 66. Maged A.M., Fawzi T., Shalaby M.A. et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 147(1): 102–7.
 67. Matsunaga S., Takai Y., Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(1): 13–21.
 68. Mei Y., Zhao H., Zhou H. et al. Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 147.
 69. Neb H., Zacharowski K., Meybohm P. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(3): 294–9.
 70. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20(4): 266–73.
 71. Nigam A., Prakash A. and Saxena P. Blood transfusion in obstetrics, *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ).* 2013; 11(44): 355–9.
 72. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins GDV. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol.* 2019; 43(1): 22–6.
 73. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.
 74. Piva I., Iannone P., Morano D., Greco P. Untimely diagnosis of fetomaternal hemorrhage: what went wrong? *J Perinat Med.* 2018; 47(1): 61–7.
 75. Practice Bulletin No. 183 Summary: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(4): 923–5.
 76. Purisch S.E., Ananth C.V., Arditi B. et al. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322(19): 1869–76.
 77. Sahin A.S., Ozkan S. Treatment of Obstetric Hemorrhage with Fibrinogen Concentrate. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1814–21.
 78. Salati J.A., Leathersich S.J., Williams M.J. et al. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4(4): CD001808.
 79. Salem MAA., Saraya Y.S., Badr M.S., Soliman A.M. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc.* 2019; 21: 21–5.
 80. Samy A., Raslan A.N., Talaat B. et al. Perioperative nonhormonal pharmacological interventions for bleeding reduction during open and minimally invasive myomectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019. S0015–0282(19)32370–2.
 81. Santoso J.T., Saunders B.A., Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60(12): 827–37.
 82. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(4): 497–515.
 83. Sebghati M., Chandrahara E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond).* 2017; 13(2): 34–40.
 84. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg.* 2017; 124(1): 216–32.
 85. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R. et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 561–8.
 86. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG.* 2019; 126(13): 1577–86.
 87. van Ast M., Goedhart M.M., Luttmmer R. et al. The duration of the third stage in relation to postpartum hemorrhage. *Birth.* 2019; 46(4): 602–7.
 88. Waters J.H., Beck S., Yazer M.H. How do I perform cell salvage in obstetrics? *Transfusion.* 2019; 59(7): 2199–2202.
 89. Xu Y., Zhou Y., Xie J. et al. Intra-peritoneal hemorrhage during pregnancy and parturition. Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(35): e16300.



90. Zakhari A., Sanders A.P., Murji A. Uterine artery occlusion at myomectomy. *Fertil Steril*. 2019; 111(5): 1030–1.
91. Zhao Y., Hu J., Xiang J. et al. Hidden blood loss and its risk factors in patients undergoing laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(1): 183–9.
92. Zuckerwise L.C., Craig A.M., Newton J.M. et al. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum [published online ahead of print, 2019 Aug 27]. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; S0002-9378(19)31037-3.

REFERENCES

1. Arestova I.M., Kiseleva N.I., Zhukova N.P. i dr. Akusherskiye krovotecheniya. [Obstetric bleeding]. *Diagnostika, metody opredeleniya krovopoteri i ostanovki krovotecheniya. Okhrana materinstva i detstva*. 2010; 1(15): 47. (in Russian)
2. Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V., Nekrasov M.S. i dr. Stress rannego perioda zhizni kak faktor riska razvitiya pereyedaniya u detey [Stress of the early period of life as a risk factor for the development of overeating in children]. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1. (in Russian)
3. Borovkova N.V., Valetova V.V., Timerbayev V.KH. i dr. Reaktsiya leykotsitov i apoptoz limfotsitov perifericheskoy venoznoy krovi kak marker tkanevoy ishemii pri ostroy massivnoy krovopoteri. [The reaction of leukocytes and apoptosis of lymphocytes of peripheral venous blood as a marker of tissue ischemia during acute massive blood loss]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2013; 9(4): 18–22. (in Russian)
4. Brus T.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Sposob modelirovaniya zhirovoy bolezni pecheni smeshannogo geneza u kryss. [Method of modeling fatty liver disease mixed genesis in rats]. *Pat. 2757199. Rossiyskaya Federatsiya MPK A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. № 2020139933; zayavl. 03.12.2020, opubl. 12.10.2021, Byul. № 29.* (in Russian)
5. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenonnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of liver dysfunction on the model of extensive deep burn]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
6. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Vasil'yeva A.V. i dr. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni pri zhirovoy distrofii razlichnoy etiologii. [Morphological liver changes at fatty dystrophy of various etiology]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(3): 21–6. (in Russian)
7. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Zabezhinskiy M.M., Vasil'yeva A.V. Osobennosti modelirovaniya zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii. [Features of modeling liver diseases of different etiology]. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3. (in Russian)
8. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Sravnitel'naya kharakteristika modeley zhirovoy distrofii pecheni razlichnogo geneza. [Comparative characteristics of liver dystrophy models of various genes] *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7. (in Russian)
9. Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Disfunktsiya pecheni v patogeneze ozhogovoy bolezni i yeye korrektsiya suksinat soderszhayushchimi preparatami. [Liver dysfunction in the pathogenesis of the burn disease and its correction of succinate with preparations]. *Pediatr*. 2016; 7(4): 132–41. (in Russian)
10. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P. i dr. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 88–90. (in Russian)
11. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiyaza. [Expressive nephrolitripsy in the treatment of coral nephrolithiasis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009; 4 (33): 183–6. (in Russian)
12. Vasil'yev A.G., Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnoy sistemy i regulatorynyye efekty antitel. [Evolution of the immune system and the regulatory effects of antibodies]. *Tsitologiya*. 2018; 60(2): 71–80. (in Russian)
13. Gaydukov S.N., Tomayeva K.G., Komissarova Ye.N. Chastota poslerodovyykh krovotecheniy u zhenshchin raznykh somatotipov. [Frequency of postpartum bleeding in women of different somatotypes]. *Pediatr*. 2019; 10(1): 37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41. (in Russian)
14. Devyatova Ye.A. Sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya — tyazheloye akusherskoye oslozhneniye: chto delat' i mozhno li predotvratit' [Disseminated intravascular coagulation syndrome — Heavy obstetric complication: What to do? Is it possible to prevent?] *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2016; 3(13). (in Russian)
15. Yerkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. i dr. Sopostavimyye analiz vzaimootnosheniy dliny tela i razmerov vnutrennikh organov u podrostkov. [Comparable analysis of the relationship between the length of the body and the size of the internal organs in adolescents]. *Pediatr*. 2021; 12(2): 19–28. (in Russian)
16. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. *Sankt-Peterburg: Inform-Navigator*; 2015. (in Russian)
17. Kuznetsov O.Ye., Volchkevich O.M., Kuz'mina Yu.A. Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire. [Actual scientific research in the modern world]. 2016; 9–5(17): 96–100. (in Russian)
18. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Meshcheryakov G.N., Radayev S.M. Ostraya krovopoteriya. Vzglyad na problemu. [Acute blood loss. Look at the problem]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2002; 6: 4–9. (in Russian)
19. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Shifman Ye.M. i dr. Sovremennyye aspekty terapii matochnykh krovotecheniy pri predlezhanii platsenty. [Modern aspects of uterine bleeding therapy during the preservation of the placenta]. *Pediatr*. 2016; 7(3): 117–27. DOI: 10.17816/PED73117-127. (in Russian)
20. Sarbasova A. Ye., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V. i dr. Snizheniya krovopoteri pri kesarevom sechenii. [Reducing blood loss with cesarean sections]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 11(4): 37–43. (in Russian)
21. Sedinkin V.A., Kligunenko Ye.N. Obzor rekomendatsiy po intensivnoy terapii ostroy massivnoy krovopoteri v akusherstve. [Review of recommendations for intensive therapy of acute massive blood

- loss in obstetrics]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 5 (84): 48–60. (in Russian)
22. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr*. 2014; 5(2): 81–7. (in Russian)
 23. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G. i dr. Opyt primeneniya chreskozhoynoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 4(45): 30–3. (in Russian)
 24. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krysa s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korektsiya preparatom Remakso. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic liver disease of varying degrees of severity and its correction with Remakso]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
 25. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krysa i metody yeye korektsii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods for its correction]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
 26. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva Ye.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disorders of the plasma component of the rat hemostasis system with the development of experimental tumors of various histological type]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2011; 1(33): 148–53. (in Russian)
 27. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krysa. [Metabolic therapy of urolithiasis on various models of kidney damage in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian)
 28. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V. i dr. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshennyye voprosy. [Antitrombotic therapy in oncology: the current state of the problem and unsolved questions]. *Pediatr*. 2012; 3(2): 3–19. (in Russian)
 29. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S. i dr. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian)
 30. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyaniye vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh krysa pri deystvii khronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [The influence of age and gender on the nature of the responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–7. (in Russian)
 31. Khachatryan V.A., Khafizova Ye.E., Aksenova N.N. i dr. Metodologiya i instrumenty proyektного upravleniya v protsessakh dokumentirovaniya ostroy intraoperatsionnoy krovopoteri. [Methodology and project management tools in the processes of documenting acute intraoperative blood loss]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018; 11(6): 77–82. (in Russian)
 32. Tsarev A.V. Neprednamerennaya gipotermiya i ob»yem krovopoteri u patsiyentov s politravmoy. [Unintentional hypothermia and blood loss in patients with polytrauma]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017; 3(4 (141)): 239–42. (in Russian)
 33. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S. i dr. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. [Neuroprotection with reconstructive operations on the aortic arc]. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2(38): 119–27. (in Russian)
 34. Shatalova G.Yu. Otsenka pokazateley gemostaza u potomkov, rozhdennykh ot samok krysa v norme i v eksperimental'nykh modelyakh. [Assessment of hemostasis indicators in the descendants born from rats of rats in normal and in experimental models]. *Avtores. dis. ... kand. med. nauk. Saratov*; 2012. (in Russian)
 35. Shemerovskiy K.A., Brus T.V., Pyurveyev S.S. Sindrom bradienterii oslablyayet immunnuyu sistemu i ponizhayet uroven' kachestva zhizni studentov-pediatrov. [Braditerian syndrome weakens the immune system and lowers the quality of the life of pediatrician students]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(2): 15–9. (in Russian)
 36. Yudina I.A. Prognozirovaniye individual'nogo riska gipotonicheskogo krovotecheniya v rannem poslerodovom periode. [Prediction of individual risk of hypotonic bleeding in the early postpartum period]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 19(240): 53–60. (in Russian)
 37. Akay O.M. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(6): 850–8.
 38. Antony K.M., Dildy G.A. 3rd. Postpartum hemorrhage: the role of the Maternal-Fetal Medicine specialist in enhancing quality and patient safety. *Semin Perinatol*. 2013; 37(4): 246–56. DOI: 10.1053/j.semper.2013.04.004.
 39. Bahadur A., Khoiwal K., Bhattacharya N. et al. The effect of intra-uterine misoprostol on blood loss during caesarean section. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019; 39(6): 753–6.
 40. Barinov S., Tirkaya Y., Medyanikova I. et al. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(9): 1449–53.
 41. Bazarova Z.Z., Sobirova S.E., Todjiyeva N.I., Xudayarova D.R. Quality of life of women undergoing obstetric hysterectomy. *European science review*. 2018; 9–10–2: 38–40.
 42. Bilgin Z., Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period. A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019; 58(6): 748–56.
 43. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): CD000400.

44. Brun R., Spoerri E., Schäffer L. et al. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 265.
45. Carles G., Dabiri C., Mchirgui A. et al. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46(9): 693–5.
46. Cauldwell M., Steer P.J., Curtis S. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by the inherited aortopathy Loeys-Dietz syndrome. *BJOG*. 2019; 126(8): 1025–31.
47. Chen L., Wang X., Wang H. et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 30.
48. Cohen W.R. Hemorrhagic shock in obstetrics. *J Perinat Med*. 2006; 34(4): 263–71.
49. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): e168–e186.
50. Davies J., Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017; 151(Suppl 1): S70–7.
51. Davis E., Sparzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
52. Demers C., Derzko C., David M., Douglas J. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27(7): 707–32.
53. Di Mascio D., Cali G., D'antonio F. Updates on the management of placenta accreta spectrum. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(2): 113–20.
54. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD011000.
55. Era S., Matsunaga S., Matsumura H. et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(1): 39–43.
56. Fauziah S.F., Suryono S., Widyawati M.N. Postpartum blood loss measurement using digital image processing. *E3S Web of Conferences*. 2018; 73(s. 1.): 13023.
57. Franchini M., Liumbruno G.M. Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it! *Blood Transfus*. 2019; 17(2): 87–8.
58. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta*. 1985; 153: 241–7.
59. Gilmandyar D., Thornburg L.L. Surgical management of postpartum hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2019; 43(1): 27–34.
60. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A. et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2): 126.e1–126.e18.
61. Jain R., Agrawal S., Verma K. et al. Comparison of intramuscular methylergometrine, rectal misoprostol, and low-dose intravenous oxytocin in active management of the third stage of labor. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019; 31(3): 158–62.
62. Jansen C., de Mooij Y.M., Blomaard C.M. et al. Vaginal delivery in women with a low-lying placenta: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019; 126(9): 1118–1126.
63. Joshua D., Dahlke M.D., Hector Mendez Figueroa M.D., Lindsay Maggio M.D., Alisse K., Hauspurg M.D., Jeffrey D., Sperling M.D., Suneet P., Chauhan M.D., Dwight J., Rouse M.D. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1): 76.e1–76.e10.
64. Kabiri D., Masarwy R., Schachter-Safrai N. et al. Trial of labor after cesarean delivery in twin gestations: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(4): 336–47.
65. Loughran J.A., Kitchen T.L., Sindhakar S. et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2019; 38: 127–30.
66. Maged A.M., Fawzi T., Shalaby M.A. et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 147(1): 102–7.
67. Matsunaga S., Takai Y., Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(1): 13–21.
68. Mei Y., Zhao H., Zhou H. et al. Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 147.
69. Neb H., Zacharowski K., Meybohm P. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(3): 294–9.
70. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20(4): 266–73.
71. Nigam A., Prakash A. and Saxena P. Blood transfusion in obstetrics, *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*. 2013; 11(44): 355–9.
72. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol*. 2019; 43(1): 22–6.
73. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egorin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2): 317–24.
74. Piva I., Iannone P., Morano D., Greco P. Untimely diagnosis of fetomaternal hemorrhage: what went wrong? *J Perinat Med*. 2018; 47(1): 61–7.
75. Practice Bulletin No. 183 Summary: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): 923–5.
76. Purisch S.E., Ananth C.V., Arditi B. et al. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(19): 1869–76.
77. Sahin A.S., Ozkan S. Treatment of Obstetric Hemorrhage with Fibrinogen Concentrate. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 1814–21.
78. Salati J.A., Leathersich S.J., Williams M.J. et al. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD001808.
79. Salem M.A., Saraya Y.S., Badr M.S., Soliman A.M. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc*. 2019; 21: 21–5.

80. Samy A., Raslan A.N., Talaat B. et al. Perioperative nonhormonal pharmacological interventions for bleeding reduction during open and minimally invasive myomectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019; S0015-0282(19)32370-2.
81. Santoso J.T., Saunders B.A., Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv*. 2005; 60(12): 827–37.
82. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(4): 497–515.
83. Sebghati M., Chandraharan E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond)*. 2017; 13(2): 34–40.
84. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017; 124(1): 216–32.
85. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R. et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(5): 561–8.
86. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG*. 2019; 126(13): 1577–86.
87. van Ast M., Goedhart M.M., Luttmmer R. et al. The duration of the third stage in relation to postpartum hemorrhage. *Birth*. 2019; 46(4): 602–7.
88. Waters J.H., Beck S., Yazer M.H. How do I perform cell salvage in obstetrics? *Transfusion*. 2019; 59(7): 2199–2202.
89. Xu Y., Zhou Y., Xie J. et al. Intraperitoneal hemorrhage during pregnancy and parturition. Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(35): e16300.
90. Zakhari A., Sanders A.P., Murji A. Uterine artery occlusion at myomectomy. *Fertil Steril*. 2019; 111(5): 1030–1.
91. Zhao Y., Hu J., Xiang J. et al. Hidden blood loss and its risk factors in patients undergoing laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(1): 183–9.
92. Zuckerwise L.C., Craig A.M., Newton J.M. et al. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum [published online ahead of print, 2019 Aug 27]. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; S0002-9378(19)31037-3.

ХЛАМИДИИ И ХЛАМИДИОЗЫ

© Дмитрий Павлович Гладин¹, Александр Михайлович Королюк¹, Ирина Владимировна Дробот¹, Наталья Петровна Кириллова¹, Надежда Сергеевна Козлова², Ирина Даниловна Анненкова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии.
E-mail: gladin1975@mail.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. Хламидии представляют собой уникальную, эволюционно обособленную группу бактерий, интерес к которой возрастает с каждым годом. Это связано с эпидемическим подъемом хламидийной инфекции практически во всех географических регионах, широким распространением и многообразием патогенетических форм вызываемых ими заболеваний, а также выраженным негативным влиянием на здоровье и воспроизводство населения. Хламидии относятся к группе прокариот, адаптированной к строгому внутриклеточному паразитированию, клиническое значение которой определяется распространением среди широкого круга хозяев и разнообразием клинических проявлений. Полногеномное секвенирование позволило изучить генетическую основу тропизма, персистенции и адаптационных свойств хламидий в отношении хозяев. Основными патогенными для человека видами семейства *Chlamydiaceae* являются *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* и *C. psittaci*, которые вызывают тяжелые поражения респираторного и урогенитального тракта с развитием серьезных осложнений. Хламидии способны препятствовать механизмам иммунной защиты, индуцировать иммунодефицитные состояния, длительную персистенцию и хронизацию, формирование отсроченной иммуноопосредованной патологии.

Ключевые слова: хламидии; классификация; биологические свойства; клиника; диагностика и лечение хламидиозов.

CHLAMYDIA AND CHLAMYDIOSIS

© Dmitry P. Gladin¹, Alexander M. Korolyuk¹, Irina V. Drobot¹, Natalia P. Kirillova¹, Nadezhda S. Kozlova², Irina D. Annenkova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Dmitry P. Gladin — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology.
E-mail: gladin1975@mail.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. Chlamydia is the unique, evolutionarily isolated group of bacteria, the interest in which is growing every year. This is due to the epidemic rise of chlamydial infection in most geographic regions, the wide spread and pathogenetic forms of the caused diseases variety, as well as a pronounced negative impact on the health and reproduction of the population. Chlamydia belong to a group of prokaryotes adapted to strict intracellular parasitism, the clinical significance of which is determined by the spread among a wide range of hosts and the variety of clinical manifestations. The main human pathogenic species of the *Chlamydiaceae* family are *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* and *C. psittaci*, which cause severe damage to the respiratory and urogenital tract with the development of serious complications. Chlamydia can interfere with the mechanisms of immune defense, induce immunodeficiency states, long-term persistence and chronicity, and the formation of delayed immune-mediated pathology.

Key words: chlamydia; classification; biological properties; clinic; diagnosis and treatment of chlamydiosis.

ИСТОРИЯ

Длительное время хламидиозы относили исключительно к зоонозам, которые могли передаваться людям. В 1876 году Л. Юргенсен описал «атипичную пневмонию» у людей, а спустя 3 года Д. Риттер доказал связь таких заболеваний с заражением от попугаев. После того как в 1892 году в Париже произошла вспышка подобной пневмонии, связанная с попугаями, завезенными из Бразилии, заболевание назвали «пситтакоз» (от лат. *psittacus* — попугай). Впоследствии стало известно, что инфекции подвержены также городские голуби и другие виды диких, сельскохозяйственных и комнатных птиц, и за болезнью закрепилось название «орнитоз» (от греч. *ornis*, *ornithos* — птица).

Однако впервые хламидии были изолированы не при орнитозе, а при трахоматозном поражении глаз. В 1907 году Л. Гальбершtedтер и С. Провачек [9] обнаружили цитоплазматические включения в эпителиальных клетках конъюнктивы орангутанга, зараженного соскобом из конъюнктивы больного трахомой человека. Включения содержали россыпь мельчайших частиц, обернутых подобием покрывала, что определило появление термина *Chlamidozoon trachomatis* (от греч. *chlamys* — плащ, мантия), указывающего на наличие матрикса вокруг микробных тел. В 1934 году английский вирусолог С. Бедсон после 5 лет изучения сообщил о полном сходстве уникальных жизненных циклов «вирусов трахомы и пситтакоза», которые были объединены рядом исследователей с риккетсиями в группу особых вирусов. Й. Миягава (Япония) в 1935 году впервые выделил от человека возбудителя венерической лимфогранулемы, природа которого оказалась очень близкой ранее открытым возбудителям пситтакоза и трахомы.

В 1945 году Х. Джонс, Г. Рэйк и Б. Стернс выявили существенные различия между этими микроорганизмами и риккетсиями и предложили выделить возбудителей трахомы, пситтакоза и венерической лимфогранулемы в самостоятельный род *Chlamydia*. Название закрепляло приоритет первооткрывателей Л. Гальбершtedтера и С. Провачека. В 1966–1971-х годах после всестороннего исследования биологических свойств хламидий Л. Пейдж и Й. Шторц предложили отнести эти микроорганизмы к бактериям семейства *Chlamydiaceae*, который включает только один признанный род *Chlamydia*.

Дальнейшее открытие полового пути распространения хламидиоза, вызванного *Chlamydia trachomatis*, показало его влияние на репродуктивную функцию и реальную угрозу этой инфекции здоровью и воспроизводству населения.

В 1983 году в США от большого фарингитом был выделен первый штамм респираторных хламидий (AR-39). Этот и другие родственные штаммы, включая штамм TW-183, выделенный в 1965 году на Тайване, были объединены в группу TWAR (Taiwan, Acute respiratory, англ.), куда вошли хламидии, вызывающие респираторные инфекции. В конце 1980-х годов представителей этой группы стали рассматривать как один из биоваров *Chlamydia pneumoniae*.

В последующие четыре десятилетия было обнаружено много новых видов хламидий (табл. 1).

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХЛАМИДИЙ

Согласно действующей с 2015 года классификации в порядке *Chlamydiales*, имеется несколько семейств помимо *Chlamydiaceae*, они содержат как признанные ICNP роды и виды, так и еще не признанные [7, 12]. ICNP, или International Code of Nomenclature of Prokaryotes, — это Международный кодекс номенклатуры прокариот, решающая инстанция одобрения новых наименований.

Медицинский интерес представляет только семейство *Chlamydiaceae*, в котором содержится единственный род *Chlamydia*. В него входят 10 официально признанных видов (табл. 1). В настоящее время еще 8 кандидатур проходят обсуждение в научном сообществе, но не факт, что все будут одобрены. Пока они не имеют нужного номенклатурного и таксономического статуса [13].

Патологию у человека вызывают в основном 3 вида хламидий: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Остальные являются патогенами животных, лишь изредка могут вызвать заболевания и у человека.

МОРФОЛОГИЯ И ТИНКТОРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ХЛАМИДИЙ

Хламидии — мелкие, сферические, грамотрицательные бактерии, абсолютные паразиты чувствительных к ним живых клеток. Не имеют жгутиков, не образуют спор и капсул. Размер хламидий в зависимости от стадии цикла развития варьирует от 250 до 1500 нм (0,25–1 мкм). Они имеют все признаки бактерий: содержат два типа нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), где ДНК является геномом [11], клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану (ЦПМ), рибосомы. В наружной мембране клеточной стенки присутствует липополисахарид (ЛПС) и главный белок наружной мембраны (major outer membrane protein — МОМР или ОmpA), формирующий поры. ЛПС хламидий и белки-порины являются главными факторами вирулентности

Таблица 1

Видовой состав рода *Chlamydia*

Признанные виды		
вид	nomenclatural status	taxonomic status
<i>Chlamydia abortus</i> <i>Chlamydia avium</i> <i>Chlamydia felis</i> <i>Chlamydia gallinacea</i> <i>Chlamydia muridarum</i> <i>Chlamydia pecorum</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia suis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	Validly published under the ICNP	Correct name
Не признанные виды (кандидаты)		
<i>Chlamydia buteonis</i> и др.	Not validly published under the ICNP	Not correct name



этих микроорганизмов. В составе клеточной стенки хламидий отсутствует пептидогликан (рис. 1). Его недостаток компенсирует комплекс белков оболочки, связанных между собой дисульфидными связями и придающих стабильность клеточной стенке.

В неблагоприятных условиях хламидии образуют L-формы (L-трансформация), что способствует хронизации патологического процесса. Помимо окраски по Граму, для их выявления используют окрашивание по Романовскому–Гимзе, Маю–Грюнвальду–Гимзе и Маккиавелло.

ЦИКЛ РАЗМНОЖЕНИЯ

Хламидии имеют сложный внутриклеточный цикл развития [2], на разных стадиях которого образуются две основные морфофизиологические формы.

1. **Элементарное тельце (ЭТ)** представляет собой внеклеточную форму существования хламидий и характеризуются инфекционностью (способностью адгезироваться и проникать в клетку хозяина путем эндоцитоза), устойчивостью к факторам внешней среды и сниженным метаболизмом. Элементарное тельце — это очень мелкая овоидная клетка, размер которой колеблется от 0,25 до 0,5 мкм. Имеет толстую клеточную стенку. В цитоплазме эукариотических клеток элементарные тельца образуют компактные включения в виде «тутовых ягод». По Романовскому–Гимзе элементарные тельца окрашиваются в красный цвет, акридиновым оранжевым — в зеленый. В ЭТ содержание РНК и ДНК эквивалентно.

2. **Ретикулярное тельце** (син.: сетчатое, инициальное) — внутриклеточная, метаболически активная, репродуктивная, т.е. способная к размножению, форма хламидий. Ретикулярные тельца (РТ) представляют собой крупные полиморфные клетки размером 1,0–1,5 мкм, окруженные тонкой оболочкой. Они, в отличие от ЭТ, неинфекционны и метаболически активны. Именно на этой стадии происходит размножение хламидий путем деления. РТ отличает полиморфизм, они могут иметь овальную, сферическую, полунунную форму, а также форму биполярных палочек и коккобацилл. В результате деления внутри клетки образуются так называемые микроколони, окруженные мантией. По Романовскому–Гимзе окрашиваются в голубой цвет, а акридиновым оранжевым — в желто-оранжевый. В РТ РНК в 4 раза больше, чем в ДНК.

3. **Промежуточное тельце** — переходная стадия развития от РТ в ЭТ перед выходом последнего из клетки.

Элементарные тельца, выходя из пораженной клетки, вызывают ее гибель. Различные морфофизиологические формы хламидий (элементарные и ретикулярные тельца) представлены на рисунке 2.

Репродуктивный цикл хламидий состоит из следующих последовательных стадий (рис. 3):

- адсорбция на рецепторах клетки хозяина;
- проникновение ЭТ в клетку путем эндоцитоза и пребывание в фагосоме;
- подавление слияния фагосом с лизосомами;

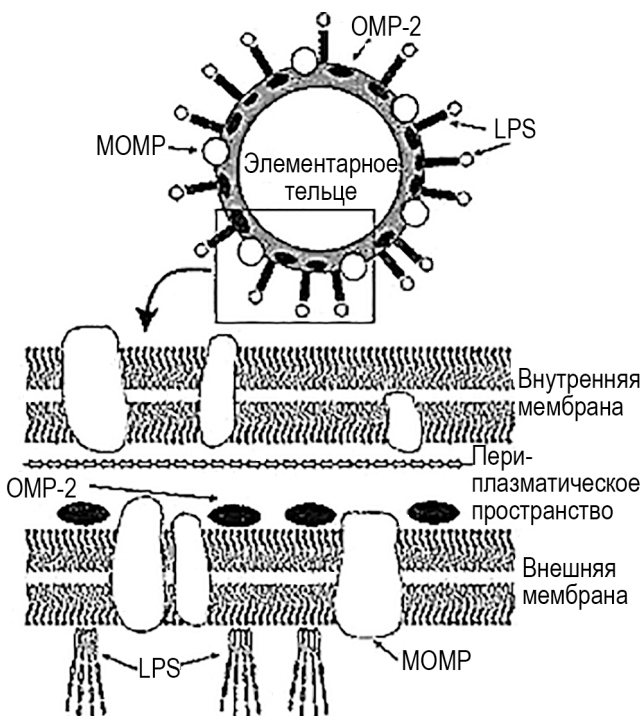


Рис. 1. Строение клеточной стенки хламидий

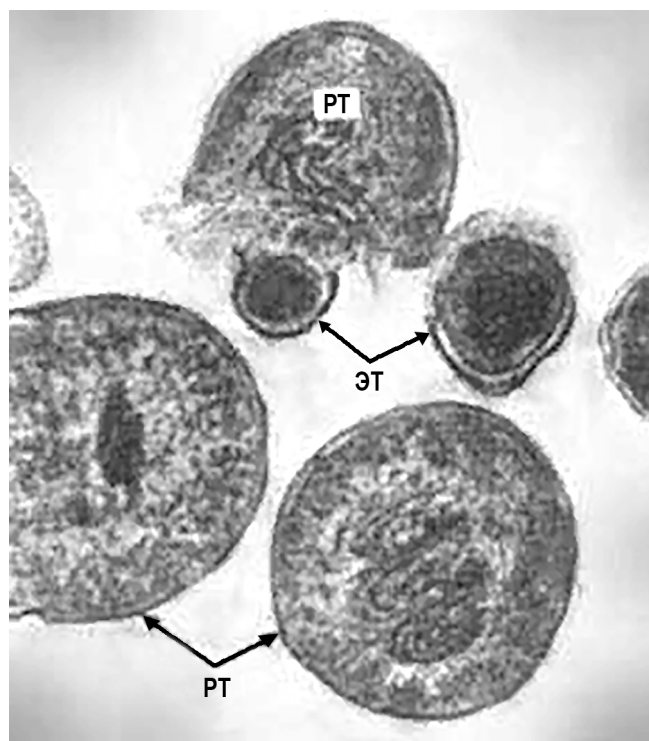


Рис. 2. Ретикулярные и элементарные тельца хламидий

- дифференцировка элементарных телец в ретикулярные тельца;
- размножение РТ путем бинарного деления;
- дифференцировка РТ в ЭТ;
- выход ЭТ из клетки с ее лизисом.

Продолжительность жизненного цикла хламидий составляет примерно от 40 до 72 часов (рис. 4), после чего из клетки выходят от 200 до 1000 дочерних элементарных тел.

В неблагоприятных условиях реализуются другие механизмы взаимодействия хламидий с клеткой хозяина: деструкция хламидий в фагосомах, L-подобная трансформация и персистенция в фагосомах.

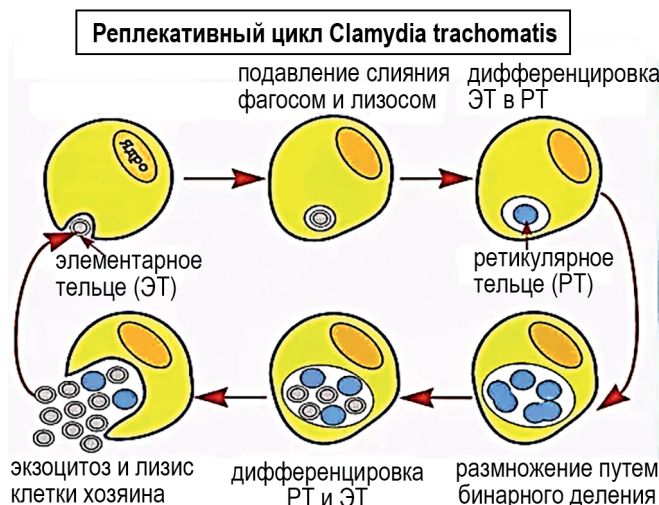


Рис. 3. Цикл размножения хламидий

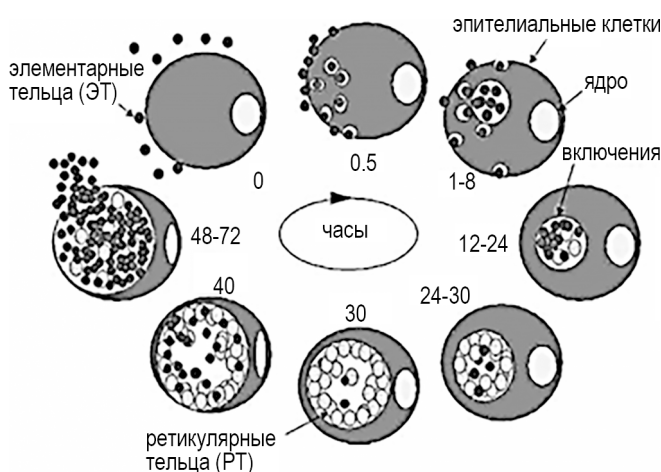


Рис. 4. Скорость размножения хламидий (в часах)

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ХЛАМИДИЙ

Поскольку хламидии являются абсолютными энергетическими внутриклеточными паразитами и не способны синтезировать АТФ, они не растут на искусственных питательных средах. Хламидии культивируют только в живых клетках: на культуре клеток (HeLa, McCoy, Hep-2), в желточном мешке куриного эмбриона и в организме чувствительных животных. Культуры клеток перед заражением облучают или обрабатывают циклогексамидом, что ослабляет их резистентность и способствует лучшему усвоению хламидиями АТФ клетки хозяина. Лучше всего культивируется возбудитель венерической лимфогранулемы. Культивирование возможно в организме чувствительных животных при температуре 35 °С.

Этот метод в настоящее время используется в основном в научных исследованиях, а также изредка при необходимости экспертизы в сложных клинических ситуациях и недоступен обычным диагностическим лабораториям.

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА

У хламидий различают родоспецифические, видоспецифические и серовароспецифические антигены.

Общий для всех видов *Chlamydia* родоспецифический термостабильный липополисахарид находится в клеточной стенке элементарных и ретикулярных тел хламидий. При размножении хламидий он может освобождаться и локализоваться на поверхности пораженных эукариотических клеток, а также выявляться в межклеточном пространстве и сыворотке крови больных.

Термолabile белковые видоспецифические и типоспецифические антигены сосредоточены в наружной мембране. До 60% общей массы белков составляет основной белок наружной мембраны — MOMP (major outer membrane protein), именно он является основным иммуногеном для макроорганизма. Описанные к настоящему времени 18 сероваров *C. trachomatis* имеют тонкие различия по белку MOMP. Если раньше для антигенного типирования штаммов применяли соответствующие типоспецифические моноклональные антитела, то теперь их заменили молекулярные методы детекции гена *omp1*, кодирующего синтез основного белка наружной мембраны (MOMP). Биовары и серовары хламидий и их причинная связь с различными нозоформами хламидиозов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды/биовары/серовары возбудителей хламидиозов у людей

Вид	Биовар	Серовары	Заболевания у людей
<i>Chlamydia trachomatis</i> (18 сероваров)	<i>Ocular</i>	A, B, Ba, C	Трахома, конъюнктивит с включениями
	<i>Genital</i>	От D до K	Урогенитальный хламидиоз, конъюнктивит, пневмония новорожденных
	<i>LGV</i>	L1, L2, L2a, L2b, L3	Венерическая лимфогранулема
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Human</i> (ранее <i>TWAR</i>)	4 серовара	Пневмония, фарингит, бронхиты
<i>Chlamydia psittaci</i>	Нет	13 сероваров	Орнитоз (пситтакоз)

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ХЛАМИДИЙ И ПАТОГЕНЕЗ

Первым этапом патогенеза хламидийных инфекций является прикрепление возбудителя к различным эпителиальным клеткам в силу характерной для него эпителиотропности. Адгезивные свойства хламидий связаны с белками наружной мембраны, которые обнаруживаются только у элементарных телец. Кроме этого, у хламидий, как у всех грамотрицательных бактерий, есть эндотоксин (липополисахарид клеточной стенки), освобождающийся при их разрушении. Комплекс факторов (экзотоксиноподобные белки, белки наружной мембраны и др.) блокирует завершённый фагоцитоз.

Белки наружной мембраны (МOMP) хламидий препятствуют образованию фаголизосомы и разрушению захваченных хламидий. К белкам наружной мембраны относится также белок теплового шока (heat shock protein — Hsp60), который является высококонсервативным и экспрессируется прокариотическими и эукариотическими клетками в условиях стресса. Показано, что при хронических персистентных инфекциях, вызванных хламидиями, Hsp60 экспрессируются в большом количестве, что может являться пусковым фактором в развитии системных воспалительных процессов [8, 14, 15]. Нередко хламидийные инфекции протекают латентно в связи тем, что их возбудители длительно персистируют в тканях организма после превращения в покоящуюся (дормантную) форму. При делении инфицированных клеток «спящие» хламидии передаются дочерним клеткам. При снижении общей резистентности происходит реверсия (пробуждение) хламидий из L-форм, и начинается их активное размножение.

Таким образом, основными факторами патогенности хламидий являются компоненты клеток, определяющие их адгезию к чувствительным клеткам, обеспечивающие устойчивость к фагоцитозу и токсичность. Важным фактором патогенности следует считать тотальный цитолиз поражённых клеток после продуктивного жизненного цикла хламидий. При обширном их размножении на месте погибшего слоя эпителия формируются язвы, заживающие с образованием рубцов и спаек, которые нарушают функции поражённого органа, например, органов репродукции. Своеобразие жизненного цикла хламидий в клетках обеспечивает неуклонное возрастание численности инфекционных элементарных телец, следовательно, чем дольше продолжается патологический процесс, тем больше масштаб поражения инфицированного организма.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ХЛАМИДИЯМИ

Хламидии способны вызывать у человека широкий спектр органических поражений. В отличие от многих других микроорганизмов, они могут повреждать одновременно наружные и внутренние половые органы, слизистую оболочку дыхательных путей, интиму сосудов и сердце, синовиальную выстилку суставов, зубы, органы зрения и слуха.

По данным ВОЗ, ежегодно хламидиозом в мире болеет 100 млн человек и, по самым скромным подсчётам, число

инфицированных хламидиями людей на планете достигает 1 млрд. Среди разных клинических проявлений доминируют поражения мочеполовой системы, которые нередко дают осложнения другой локализации. Из всех инфекций, передающихся половым путем (ИППП), самым распространенным заболеванием является урогенитальный хламидиоз [4, 6]. Это обусловлено бессимптомным течением инфекции, без применения антибиотиков переходящим в вялотекущий хронический процесс, что способствует дальнейшему распространению заражения. Более чем у 70% женщин и у примерно 40% мужчин отмечается субъективно бессимптомное течение заболевания, при этом самая высокая заболеваемость отмечается у лиц моложе 25 лет. В России в последние годы заболеваемость хламидийной инфекцией в среднем колеблется в пределах 45–50 новых случаев на 100 000 населения, в том числе у лиц в возрасте до 14 лет — 0,7, у лиц в возрасте 15–17 лет — 46–48, у лиц в возрасте старше 18 лет — 55–60 случаев, соответственно. Есть основания полагать, что эта статистика отражает скорее неполную регистрацию, чем реальное число заболевших.

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) — инфекционное поражение нижних отделов мочеполового тракта (негонококковый уретрит) с малосимптомным или бессимптомным течением, склонностью к развитию патологии в репродуктивных органах и в другой локализации.

Возбудителем УГХ является *Chlamydia trachomatis* биовар *Genital*, включающий сероварианты от D до K.

УГХ относится к антропонозам, вследствие тропности возбудителя к цилиндрическому эпителию входными воротами служат слизистые оболочки нижнего отдела мочеполовых органов. В качестве источника инфекции наиболее опасны женщины, у которых в 70–80% случаев отмечается бессимптомное течение, они же являются более восприимчивыми к хламидиозу. К основным механизмам передачи относятся контактный (половой и контактно-бытовой пути) и вертикальный (трансплацентарный и интранатальный пути). Интересно, что при половом контакте риск инфицирования хламидиозом будет в три раза ниже (около 25%), чем гонореей (около 75%). При недостаточных гигиенических навыках возможен контактно-бытовой путь заражения конъюнктивы глаз с развитием кератоконъюнктивита, аналогичные поражения могут быть связаны с посещением бассейнов («хламидиоз бассейнов»). Описаны случаи семейного хламидиоза.

Инкубационный период при УГХ составляет от 2 недель до 1 месяца. Основными его проявлениями являются уретрит, конъюнктивит с включениями («паратрахома»), пневмония новорожденных и детей.

При УГХ у женщин первоначально поражается шейка матки, и клинические проявления в начале болезни, как правило, отсутствуют. Манифестная форма проявляется выделениями из влагалища с неприятным запахом или желтоватым оттенком. Появляются зуд, несильные болевые ощущения в области половых органов и области малого таза, иногда беспокоит общая слабость и небольшое повышение температуры тела.

Урогенитальный хламидиоз у мужчин проявляется уретритом, который продолжается не менее нескольких месяцев. При мочеиспускании бывает зуд и жжение, иногда заметно помутнение мочи. Появляются несильные боли в уретре, мошонке, пояснице, в яичках, возможны общая слабость и небольшое повышение температуры тела.

Дальнейшее развитие воспалительного процесса ведет к образованию спаек и рубцов, непроходимости маточных труб, простаты и семенных протоков. Это может стать причиной внематочной беременности, выкидышей, а также мужского и женского бесплодия.

Хламидийный уретрит может привести к болезни Рейтера, который представляет собой экстрагенитальную аутоиммунную патологию с характерной триадой симптомов: уретрит–конъюнктивит–реактивный артрит. Ответственным за его развитие считают хламидийный белок теплового шока, сходный с белками человека. Заболевание поражает обычно молодых людей, преимущественно мужчин.

Возможны случаи орального, аноректального и врожденного хламидиоза. Хламидиоз у новорожденных имеет следующие проявления:

- хламидийная пневмония новорожденных (20–25%) с крайне тяжелым течением и с высокой летальностью;
- офтальмохламидиоз (20%) — конъюнктивит с включениями (так называемая паратрахома);
- поражение центральной нервной системы (энцефалопатия с судорогами);
- генерализованный хламидиоз с поражением легких, сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, исход обычно летальный.

Венерическая лимфогранулема (син.: болезнь Дюрана–Николя–Фавра, четвертая венерическая болезнь, климатический бубон, паховый лимфогрануломатоз, LGV) — специфическое поражение половых органов и регионарных лимфатических узлов (паховых, бедренных, подвздошных и глубоких тазовых) с хроническим течением.

Ее возбудителями являются тропные к эпителию и лимфоидной ткани высокоинвазивные штаммы вида *C. trachomatis* (биовар LGV, сероварианты L1, L2, L2a, L2b, L3). Венерическая лимфогранулема (ВЛ), как и урогенитальный хламидиоз, гонорея и сифилис, относится к группе антропонозных ИППП. Встречается в странах с тропическим и субтропическим климатом (Южная Америка, Индия, Западная и Восточная Африка, Юго-Восточная Азия). В Европе, Северной Америке, Японии ВЛ встречалась редко до начала 2000-х годов, когда стали регистрироваться вспышки заболевания среди гомосексуалистов. В России регистрируются единичные случаи, импортированные из этих регионов. Течение заболевания длительное. Мужчины болеют чаще и тяжелее, чем женщины. В отличие от других хламидиозов для ВЛ характерно наличие стойкого иммунитета после выздоровления.

Инкубационный период составляет от 5 суток до 4 месяцев (обычно 1–2 недели). В зависимости от вида половой связи в местах инвазии хламидий (на головке полового члена,

во влагалище, в шейке матки, на ладонях, на языке и других местах) появляются папулы и везикулы, превращающиеся в болезненные эрозии и язвочки. Они довольно быстро заживают, а тем временем хламидии проникают в регионарные лимфоузлы, где интенсивно размножаются с последующим формированием твердых болезненных сливающихся образований (лимфогранулем). Эти напоминающие чумной бубон новообразования спаиваются с кожей и затем вскрываются с образованием кровоточащих язв и множественных свищей. В процесс вовлекаются окружающие ткани, прямая кишка, ягодицы, уретра, влагалище. Венерическая лимфогранулема сопровождается также лихорадкой, артралгиями и сыпью.

Генитальный синдром при данной патологии проявляется отсроченным по времени на месяцы и даже годы отеком половых органов, слоновостью вульвы у женщин и деформацией половых органов («саксофонный член» и др.) у мужчин. Возможно развитие артритов.

Ректальный синдром возникает при анальном половом контакте и проявляется симптомами проктоколита или проктита с вовлечением в воспалительный процесс регионарного лимфатического аппарата. Описаны случаи смерти из-за непроходимости кишечника или его перфорации.

Глоточный синдром встречается редко, характерным признаком являются бубоны в области шеи и вялотекущий фарингит. Без лабораторного исследования невозможно установить хламидийную природу этих клинических вариантов инфекции.

Респираторный хламидиоз, возбудителем которого является *C. pneumoniae*, поражает верхние и нижние дыхательные пути человека [10]. Источник инфекции — человек с клинически выраженной или бессимптомной формой заболевания. Основной механизм передачи от человека к человеку — аэрогенный, путь передачи — воздушно-капельный. Инфицирование не имеет географической приуроченности и, видимо, встречается во много раз чаще, чем регистрируется. Это подтверждает выявление антител к *C. pneumoniae* почти у 50% пациентов с различной патологией респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма и др.), при этом инфицирование начинается уже с шестилетнего возраста.

C. pneumoniae тропна к эпителию дыхательных путей. Проникнув в них, она вызывает воспаление сначала верхних отделов (фарингит, бронхит, синусит), а затем и легких («атипичная» тяжелая пневмония). Эндотоксины хламидий и продукты распада погибших клеток дыхательных путей вызывают общую интоксикацию и патологические изменения в различных органах. Заболевание сопровождается лихорадкой, кашлем. Клиническая диагностика затруднена из-за стертого начала болезни или бессимптомного течения инфекции. Исследования бронхоальвеолярного лаважа у детей, больных бронхиальной астмой, а также другими тяжелыми хроническими респираторными заболеваниями, выявили *C. pneumoniae* в более чем половине образцов. Респираторный хламидиоз является одной из причин внебольничных пневмоний (ВП), распространенной патологии, поражающей людей всех воз-

растов. Особенностью ВП является заполнение альвеол жидкостью вместо кислорода, что резко подавляет функцию легких, вызывая одышку, лихорадку, боли в груди и кашель. Доказано, что увеличение прилипания макрофагов к эндотелиальным клеткам после инфицирования их *S. pneumoniae* является существенным фактором риска развития атеросклеротических бляшек. Именно поэтому возможна пусковая роль данного процесса в развитии атеросклероза и ишемической болезни миокарда.

Трахома (от греч. *trachys* — шероховатый, неровный) — антропонозное хроническое инфекционное заболевание конъюнктивы и роговицы глаз, обычно приводящее к слепоте без лечения. Заболевание известно с древнейших времен. Авиценна описал его под названием «чесотка и зуд век». Широкое распространение трахомы в Европе и Америке произошло в начале XIX века после походов Наполеона в Египет в 1798 году, болезнь тогда получила название «египетской (зернистой) офтальмии». В России трахому знали уже в XV–XVII веках, она приходила из стран Южной Азии. В 1907 году Л. Гальбершtedтер и С. Провачек в цитоплазме эпителия конъюнктивы впервые нашли специфические внутриклеточные включения хламидий, названные «тельца Провачека».

Возбудителем трахомы является *S. trachomatis* биовар *Ocular* серовары А, В, Ва, С. Источник инфекции — больной человек. От человека к человеку трахома передается контактно-бытовым путем. Механизм передачи — контактный (прямой и контактно-бытовой). Восприимчивость людей к трахоме высокая. Чаще заболевают дети в возрасте от 3 до 6 лет из-за недостаточного соблюдения правил личной гигиены. Основной путь передачи — через предметы общего пользования (полотенца, платки, косметика и пр.). Заболевание является эндемичным для тропических и субтропических стран Азии, Африки, Центральной и Южной Америки. В России встречаются лишь завозные случаи этого заболевания, особенно у детей. Трахома отнесена ВОЗ, наряду с лепрой и эндемическими спирохетозами, к одной из трех бактериальных инфекций, входящих в группу «забытых или заброшенных» заразных болезней, от которых страдает огромное число людей в развивающихся странах и которым не уделяют должного внимания.

S. trachomatis проникают в эпителий конъюнктивы и роговицы, там размножаются, вызывая гибель клеток, в результате чего развивается воспаление. Затем фолликулы и сосочки конъюнктивы некротизируются и замещаются соединительной тканью (трахоматозные гранулемы), после чего происходит рубцевание. Конъюнктивит больных в тяжелых случаях усеян зернышками, напоминающими «вареное саго». Патологический процесс может не ограничиться конъюнктивой век и переходит на роговицу глаза, там возникают гнойные язвы, которые замещаются рубцовой тканью, образуя бельмо. Заболевание продолжается многие годы и прекращается после образования грубой соединительной ткани в местах поражения.

Орнитоз (пситтакоз) — острое, реже хроническое, инфекционное заболевание зоонозной природы, сопровождаю-

щееся поражением легких, иногда нервной системы и паренхиматозных органов.

Возбудителем орнитоза является *S. psittaci*, различают 13 серовариантов этого вида. Первоначальное название заболевания пситтакоз (*psittacus* — попугай) было заменено на орнитоз, так как выяснилось, что резервуаром возбудителя могут быть разные виды птиц. Замечено, что серовар А более эндемичен для попугаев, серотип В — для голубей, но может заражать других птиц и млекопитающих, даже вызывать аборт у крупного рогатого скота. Серотипы С и D встречаются у разных птиц, они часто выделяются от заболевших рабочих скотообоев и птичьих ферм.

Орнитоз встречается на всех континентах. Резервуаром и источником инфекции для человека служат домашние и дикие птицы (утки и индюшки), комнатные птицы (попугаи, волнистые попугайчики, канарейки и другие мелкие певчие птицы), а также городские голуби, зараженность которых колеблется в пределах 30–80%. Наиболее вирулентные штаммы хламидий выделяются от попугаев. Одной из причин распространения орнитоза служит контрабандный ввоз редких экзотических птиц, являющихся переносчиками заболевания, в связи с резким изменением климатических условий и рациона питания латентная инфекция у них переходит в активную фазу. Это сопровождается выделением возбудителя с экскрементами, которые высыхают и ветром поднимаются в воздух. Во внешней среде *S. psittaci* сохраняются до 2–3 недель.

Основной механизм заражения человека — аэрогенный, который осуществляется воздушно-пылевым и воздушно-капельным путями. Изредка регистрируют алиментарное заражение при употреблении недостаточно проваренного мяса птицы. В группе профессионального риска находятся работники птицефабрик, животноводческих ферм, мясокомбинатов. Однако до 95–98% заболевших орнитозом — это результат спорадических вспышек в семьях в течение всего года и только остальное число заболевших — профессиональные работники преимущественно среднего и старшего возраста. Естественная восприимчивость людей высокая. Больной человек эпидемиологической опасности для других не представляет, так как хламидии в организме человека теряют патогенность. Постинфекционный иммунитет слабый, возможны повторные случаи заболевания через 2 года и больше.

Инкубационный период орнитоза составляет от 6 до 10 дней. Возбудитель проникает в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Размножается в клетках бронхов, бронхиол, альвеол, вызывая их гибель. Затем хламидии попадают в кровь, разносятся по организму и поражают паренхиматозные органы (печень, селезенку), центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Заболевание обычно начинается остро: возникает лихорадка (повышение температуры с интоксикацией), быстро присоединяется пневмония, иногда с геморрагическими проявлениями. Продолжительность заболевания около месяца, если не будет осложнений со стороны центральной нервной системы (менингит, невриты), сердца (миокардит), сосудов

(тромбоэмболии легочной артерии), печени (гепатит). Орнитоз при беременности на ранних сроках может привести к самопроизвольному аборту.

Возможно также хроническое течение либо в форме хронической орнитозной пневмонии, либо как носительство *S. psittaci* без поражения легких. Прогноз при своевременной диагностике и лечении благоприятный. Постинфекционный иммунитет непродолжительный и непрочный.

При орнитозе наблюдается алергизация организма, что позволяет проводить алергодиагностику заболевания.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Хламидийные инфекции характеризуются многообразием клинических проявлений с возможным преобладанием неспецифической клинической картины, сходной с другими инфекционными заболеваниями. В связи с этим важнейшими являются лабораторные методы исследования, которые позволяют обнаружить и идентифицировать вид возбудителя и установить точный этиологический диагноз, обосновать этиотропную терапию, провести контроль эффективности лечения, а также осуществить научно обоснованный эпидемиологический надзор.

Взятие исследуемого материала от больного — один из самых ответственных этапов лабораторной диагностики хламидиозов, который выполняют врачи-клиницисты в условиях лечебного учреждения. В связи с тем, что хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, размножающиеся в основном в эпителии, крайне важно брать соскобы, а не мазки с доступных слизистых оболочек. Неправильное взятие исследуемого материала приводит к ложноотрицательным результатам и к мнимому благополучию эпидемиологической обстановки и здоровьем конкретного пациента. Исследуемым материалом в зависимости от клинической картины и нозологической формы хламидиоза служат различные образцы (см. далее по нозоформам).

Информативность лабораторных исследований повышается при взятии материала до приема антибиотиков, а повторное исследование целесообразно проводить через 4–6 недель после их последнего приема.

Микробиологическая диагностика урогенитального хламидиоза

Диагностику хламидийной инфекции рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний — прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы, суставов;
- при обследовании женщин во время беременности;
- при предстоящих инвазивных манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;

- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При сомнениях супругов в истории перенесенных заболеваний им также рекомендуется такое исследование при подготовке к зачатию (предгравидарное обследование).

При УГХ для исследования лучше брать не слизь и выделения, а соскоб с зараженными клетками. Однако, поскольку инвазивные приемы плохо переносятся некоторыми пациентами, допускается также взятие специальными одноразовыми инструментами мазков из уретры у мужчин, у женщин — из влагалища, цервикального канала и уретры.

Материалом для анализа на хламидии также может стать кровь, моча, секрет предстательной железы и сперма у мужчин. В экспертных случаях материалом могут служить биоптаты (биопсийный материал эндометрия у женщин), операционный материал, полученный при лапаротомии.

Верификация (достоверность) диагноза урогенитальной хламидийной инфекции базируется на результатах лабораторных исследований *только молекулярно-биологическими методами, направленными на обнаружение специфических фрагментов ДНК (ПЦР) и/или РНК (NASBA) S. trachomatis* [1, 3, 5].

Применение молекулярно-биологических методов для верификации диагноза урогенитального хламидиоза рекомендовано совместно Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и Российским обществом акушеров-гинекологов (РОДВК, РОАГ 2016), CDC USA (2010), Международной гильдией специалистов по ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections — IUSTI, 2012) и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ (British Association for Sexual Health and HIV — BASHH, 2012).

Другие методы исследований недопустимо использовать для диагностики хламидийной инфекции, в том числе методы обнаружения антител к *S. trachomatis* (иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ), микроскопический и морфологический методы.

Метод выделения *S. trachomatis* в культуре клеток не рекомендуется применять в рутинных исследованиях и для установления причины бесплодия.

Микробиологическая диагностика венерической лимфогранулемы

Материал: пунктат из бубона, соскоб эпителия нижнего отдела прямой кишки.

Методы:

- микроскопический (морфоцитологический с обнаружением в клетках включений хламидий);
- ПЦР в реальном времени дает результат в тот же день;
- внутрикожная алергическая проба Фрея (аллергена основе термически обработанного гноя из бубона).

Микробиологическая диагностика респираторного хламидиоза

Материал: кровь.

- Основной метод — обнаружение в ИФА специфических антител к *S. pneumoniae* (при первичной инфекции определяются антитела — IgM, при реинфекции — IgG).
- ПЦР.

Микробиологическая диагностика трахомы

Диагноз трахомы легко ставится офтальмологом по характерной клинической картине без лабораторных исследований, что особенно важно в тех бедных регионах мира, где они просто недоступны.

Материал: соскоб конъюнктивы нижнего века.

Методы:

- цитоскопия — микроскопия окрашенного по Романовскому–Гимзе соскоба для обнаружения в цитоплазме клеток специфических включений фиолетового цвета (телец Провачека);
- ПЦР или NASBA;
- обнаружения специфического антигена в клетках прямым методом флуоресцирующих антител.

Микробиологическая диагностика орнитоза

Материал: кровь, мокрота.

Методы: ПЦР, внутрикожная аллергическая проба (аллерген орнитин выпускался Одесским НИИ вакцин и сывороток), определение в сыворотке крови видоспецифических антител к *C. psittaci* (ИФА, РСК).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение урогенитального хламидиоза

В России до 1990-х годов не ставили диагноз «хламидиоз» при заболеваниях мочеполового тракта из-за отсутствия надежных методов этиологической диагностики и эффективных средств лечения. До начала 2000-х годов комплекс лечения длился от двух месяцев до полугода, включая при этом смену нескольких антибиотиков с добавлением местных антибактериальных и противогрибковых средств, гепатопротекторов и прочих лекарственных средств. С появлением в 2000-е годы новых антибиотиков курс лечения хламидиоза занимает максимум 2–3 недели.

Препаратом выбора в лечении урогенитального хламидиоза по последним международным стандартам является **азитромицин** — однократный прием соответствующей дозы, либо применяется 7-дневный курс **доксициклина**. Альтернативными являются прочие макролиды или фторхинолоны.

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

Обязательно одновременное лечение половых партнеров, которым настоятельно рекомендуют на период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать презервативы до установления диагноза. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Контроль излеченности проводится через 14 дней после окончания лечения, если применяются методы амплификации РНК (NASBA), и не ранее чем через месяц — при использовании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени).

Лечение других хламидиозов

Для лечения венерической лимфогранулемы, респираторного хламидиоза и орнитоза препаратом выбора также является азитромицин. Возможно применение других макролидов, например, джозамицина, и антибиотиков тетрациклинового ряда (доксициклина).

ПРОФИЛАКТИКА ХЛАМИДИОЗОВ

Специфическая профилактика (вакцинация) при хламидиозах не разработана. Предупредительные мероприятия сводятся к рекомендациям неспецифического характера: своевременное выявление источников инфекции и их санация, правильное сексуальное поведение (урогенитальный хламидиоз и венерическая лимфогранулема), соблюдение мер личной гигиены (трахома), исключение контакта с больными птицами и выполнение надлежащих ветеринарно-санитарных правил в птицеводческих хозяйствах (орнитоз) и т.п.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Гладин Д.П., Кириллова Н.П., Анненкова И.Д., Королук А.М. Хламидии и хламидиозы. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
3. Гладин Д.П., Королук А.М., Дробот И.В. и др. Полимеразная цепная реакция в микробиологии. Российские биомедицинские исследования. 2021; 6(3): 36–46.
4. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016–2021 гг. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Женева; 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru> (дата обращения: 15.05.2017).
5. Третьяк А.Т., Востокова Л.П., Чухловин А.Б. Роль и место ДНК-диагностики в инфекционной клинике. Педиатр. 2013; 4(4): 84–92. DOI: 10.17816/PED4484-92.
6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. Российское общество дерматовенерологов и косметологов и Российское общество акушеров-гинекологов. М.; 2015.
7. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: Сотис; 2002.
8. Чидулаева Е.В., Мельникова В.Ф., Насыров Р.А. Поражение слизистой оболочки желудка, вызванное хламидиями, у детей на фоне хронического гломерулонефрита. Педиатр. 2017; 8(3): 51–6. DOI: 10.17816/PED8351-56.
9. Эйдельштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка Chlamydiales. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999; 1: 5–11.

10. Al-Younes H. M. High prevalence of High prevalence of Chlamydia pneumonia infection in asymptomatic Jordanian population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014; 47(5): 412–7.
11. Bachmann N.L., Polkinghorne A., Timms P. Chlamydia genomics: providing novel insights into chlamydial biology. *Trends in microbiology*. 2014; 22(8): 464–72.
12. Borel N., Horn M., Greub G. International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP) Subcommittee on the taxonomy of Chlamydiae. Minutes of the closed meeting, 20 March 2019, Seattle, WA, USA. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 3654–6.
13. Family Chlamydiaceae. Available at: <https://lpsn.dsmz.de/family/chlamydiaceae>.
14. Frohlich K.M., Hua Z., Quayle J. et al. Membrane vesicle production by *Chlamydia trachomatis* as an adaptive response. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2014; 4: 73.
15. Zhao Y., Zhang C., Wei X. et al. Heat shock protein 60 stimulates the migration of vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 and ERK MAPK activation. *Scientific reports*. 2015; 5: 15352. DOI: 10.1038.
6. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh khlamidnyoy infektsiyey. [Federal clinical guidelines for the management of patients with chlamydial infection]. Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov i Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov. Moskva; 2015. (in Russian)
7. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A., Anichkov N.M. Sovremennyye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. [Modern infections: pathological anatomy and pathogenesis issues]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2002. (in Russian)
8. Chikulayeva Ye.V., Mel'nikova V.F., Nasyrov R.A. Porazheniye slizistoy obolochki zheludka, vyzvannoye khlamidiyami, u detey na fone khronicheskogo glomerulonefrita. [The lesion of the gastric mucosa caused by chlamydia, in children against the background of chronic glomerulonephritis]. *Pediatr*. 2017; 8(3): 51–6. DOI: 10.17816/PED8351-56 (in Russian)
9. Eydel'shteyn I.A. Fundamental'nyye izmeneniya v klassifikatsii khlamidiy i rodstvennykh im mikroorganizmov porjadka Chlamydiales. [Fundamental changes in the classification of chlamydia and related microorganisms of the order chlamydiales]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 1999; 1: 5–11. (in Russian)

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike v 2-kh tomakh. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Gladin D.P., Kirillova N.P., Annenkova I.D., Korolyuk A.M. Khlamidii i khlamidiozy. [Chlamydia and Chlamydia]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian)
3. Gladin D.P., Korolyuk A.M., Drobot I.V. i dr. Polimeraznaya tsep-naya reaktsiya v mikrobiologii. [Polymerase chain reaction in microbiology]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2021; 6(3): 36–46. (in Russian)
4. Global'naya strategiya sektora zdravookhraneniya po infektsiyam, peredavayemyy polovym putem 2016–2021 gg. [Global health sector strategy for sexually transmitted infections 2016–2021]. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya: ofitsial'nyy sayt. Zheneva; 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru> (data obrashcheniya: 15.05.2017). (in Russian)
5. Tretyak A.T., Vostokova L.P., Chukhlovin A.B. Rol' i mesto DNK-diagnostiki v infektsionnoy klinike. [The role and place of DNA diagnosis in the infectious clinic]. *Pediatr*. 2013; 4(4): 84–92. DOI: 10.17816/PED4484-92 (in Russian)
10. Al-Younes H.M. High prevalence of High prevalence of Chlamydia pneumonia infection in asymptomatic Jordanian population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014; 47(5): 412–7.
11. Bachmann N.L., Polkinghorne A., Timms P. Chlamydia genomics: providing novel insights into chlamydial biology. *Trends in microbiology*. 2014; 22(8): 464–72.
12. Borel N., Horn M., Greub G. International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP) Subcommittee on the taxonomy of Chlamydiae. Minutes of the closed meeting, 20 March 2019, Seattle, WA, USA. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 3654–6.
13. Family Chlamydiaceae. Available at: <https://lpsn.dsmz.de/family/chlamydiaceae>.
14. Frohlich K.M., Hua Z., Quayle J. et al. Membrane vesicle production by *Chlamydia trachomatis* as an adaptive response. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2014; 4: 73.
15. Zhao Y., Zhang C., Wei X. et al. Heat shock protein 60 stimulates the migration of vascular smooth muscle cells via Toll-like receptor 4 and ERK MAPK activation. *Scientific reports*. 2015; 5: 15352. DOI: 10.1038.



ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

© Наталья Рафаиловна Карелина, Ирина Николаевна Соколова, Аида Равильевна Хисамутдинова, Линард Юрьевич Артюх, Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано, Сергей Владимирович Свирин
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Линард Юрьевич Артюх — ассистент кафедры анатомии человека. E-mail: l-artyukh@mail.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. Иммуитет представляет собой интегративную систему, ведущую стереохимическую сенсорную и бессознательную аналитическую деятельность по поддержанию метаболической индивидуальности многоклеточности организма, а также по обогащению его реактивности приобретенным опытом. Генетически запрограммированный процесс формирования упомянутой системы запускается еще до рождения ребенка и продолжается вплоть до полового созревания. На протяжении столь длительного периода онтогенез иммунитета переживает ряд критических этапов, которые необходимо учитывать при оценке состояния естественных защитных сил организма, а также для формирования оптимальных программ. Столь высокая значимость побудила авторов к написанию статьи, содержащей описание функциональной анатомии, развития и возрастных особенностей органов иммунной системы человека. В настоящей публикации рассмотрены механизмы иммунной защиты, приведена функциональная классификация иммунных органов, указаны основные этапы их развития, изложена анатомия органов иммунной системы человека с учетом возрастных особенностей, подробно описано внутреннее строение органов.

Ключевые слова: иммунные органы; селезенка; тимус; красный костный мозг; лимфатический узел; MALT.

AGE FEATURES OF THE STRUCTURE AND DEVELOPMENT OF THE HUMAN IMMUNE SYSTEM ORGANS

© Irina N. Sokolova, Aida R. Khisamutdinova, Natalia R. Karelina, Linard Yu. Artyukh, Mikhail G. L. Oppedisano, Sergey V. Svirin

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2

Contact information: Linard Yu. Artyukh — Assistant of the Department of Human Anatomy. E-mail: l-artyukh@mail.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. Immunity is an integrative system that conducts stereochemical sensory and unconscious analytical activities to maintain the metabolic individuality of the multi cellular organism, as well as to enrich its reactivity with acquired experience. The genetically programmed process of formation of the mentioned system starts even before the birth of a child and continues until puberty. Over such a long period, the ontogeny of immunity has gone through a number of critical stages that must be taken into account when assessing the state of the body's natural defenses, as well as in order to form the most optimal preventive and therapeutic programs. Such a high significance prompted the authors to write an article containing a description of the functional anatomy, development and age-related features of the organs of the human immune system. This publication discusses the mechanisms of immune defense, provides a functional classification of immune organs, indicates the main stages of their development, outlines the anatomy of the organs of the human immune system, taking into account age-related characteristics, and describes in detail the internal structure of organs.

Key words: immune organs; spleen; thymus; red bone marrow; lymph node; MALT.

Иммунитет (лат. *immunitas* — избавление, освобождение) представляет собой интегративную систему, ведущую стереохимическую сенсорную и бессознательную аналитическую деятельность по поддержанию метаболической индивидуальности многоклеточности организма, а также по обогащению его реактивности приобретенным опытом [17]. Данная деятельность основывается на создании, архивировании и мобилизации адресных регуляторных, в том числе защитных, программ. Они в свою очередь реализуются органами, которые объединяются в иммунную систему [3].

В частности, упомянутые структуры участвуют в продукции и созревании различных классов иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих поддержание клеточных популяций организма нормальными, здоровыми, молодыми и интактными за счет элиминации чужеродных для него элементов. Описанная функция осуществляется при помощи неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов защиты.

К неспецифическим механизмам относятся:

- барьерные свойства кожи и слизистых оболочек;
- бактерицидность и уровень кислотности клеток;
- фагоцитоз чужеродных агентов.

Фагоциты играют важнейшую роль в защите от патогенов, но не всегда справляются с распознаванием. Главнейшими клетками врожденного иммунитета являются макрофаги, нейтрофилы, базофилы и тучные клетки.

Специфические механизмы основаны на свойствах Т- и В-лимфоцитов избирательно отвечать на различные антигены с образованием специфической памяти. Реагирование происходит либо посредством выработки антител, переносимых кровью и тканевой жидкостью, — это функция В-лимфоцитов, либо путем непосредственного контакта с клетками-мишенями, несущими чужеродные антигены, — это функция Т-лимфоцитов [10].

Лимфоидная ткань — разновидность соединительной ткани, которая характеризуется большим содержанием лимфоцитов. Она встречается в виде скопления лимфоидных клеток (узелковая) внутри обычной соединительной ткани или образует лимфоидные органы, окруженные капсулой. Лимфоидные органы содержат богатую сеть ретикулярных волокон, которая может быть густой или рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Узелковая лимфоидная ткань образована специфическим скоплением лимфоцитов в виде лимфоидных узелков (фолликулов), содержащих преимущественно В-лимфоциты. Размеры узелков колеблются от нескольких сотен микрометров до 1 мм. Они обнаруживаются как самостоятельные образования в соединительной ткани любого участка тела или в составе лимфоидных органов (лимфатических узлов, селезенки, миндалин). Они не имеют капсулы. Свободно лежащие лимфоидные узелки обычно встречаются в собственной пластинке слизистых оболочек некоторых органов, где образуют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками — MALT.

Слизистая оболочка пищеварительного, дыхательного, мочевого, а также мужского и женского половых трактов является участком, куда часто внедряются микроорганизмы, поскольку

просвет этих трактов свободно сообщается с внешней средой. Слизистая оболочка и подслизистая основа этих трактов содержат диффузное скопление большого количества лимфоцитов. В некоторых местах эти скопления формируют самостоятельные структуры, такие как миндалины и пейеровы бляшки [4].

Созревание иммунокомпетентных клеток в организме связано с их взаимодействием с другими типами клеток и поэтапной миграцией. Органы и структуры иммунной системы в зависимости от роли в этом процессе разделяются на центральные и периферические:

Центральные (первичные) органы иммунной системы обеспечивают процессы антигеннезависимой пролиферации и дифференцировки лимфоцитов:

- красный костный мозг;
- тимус.

Из центральных органов иммунной системы лимфоциты мигрируют в периферические органы, распределяясь в зависимости от их типа, по Т- и В-зависимым зонам.

Периферические (вторичные) органы иммунной системы:

- лимфатические узлы;
- селезенка;
- миндалины;
- агрегированные лимфоидные узелки кишки (пейеровы бляшки);
- лимфоидная ткань червеобразного отростка;
- а также другие лимфоидные образования пищеварительного и половых трактов, дыхательной и выделительной систем (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, — MALT).

Помимо структур органного характера к иммунной системе относятся рассеянные повсеместно в организме лимфоциты, макрофаги и антиген-представляющие клетки, а также лимфоциты и моноциты крови и лимфы [11, 14].

Красный костный мозг — *medulla osseum rubra* — универсальный кроветворный орган. В нем поддерживаются популяции стволовых кроветворных и стволовых стромальных клеток.

Костный мозг начинает формироваться в костях эмбриона в конце 2-го месяца (8-я неделя гестации). С 12-й недели гестации в костном мозге развиваются кровеносные сосуды. У новорожденного красный костный мозг занимает все костномозговые полости. У ребенка до 10–12 лет в костях имеется только красный костный мозг, а к 20–25 годам желтый костный мозг полностью заполняет костномозговые полости диафизов длинных трубчатых костей.

У взрослого красный костный мозг находится в ячейках губчатого вещества плоских костей, в коротких губчатых костях и в эпифизах длинных трубчатых костей. Общая масса костного мозга составляет 2,5–3 кг и около 50% приходится на красный костный мозг. Объем костного мозга около 2000–3500 мл, из них красный костный мозг составляет 1100–1750 мл [15].

В состав красного костного мозга входят три компонента: гемопозитический, стромальный и сосудистый.

Гемопозитический компонент образован скоплениями кроветворных клеток миелоцитарного и лимфоцитарного рядов,

взаимодействующих со стромальными элементами, и занимает пространства между эндостом и кровеносными сосудами синусоидами. В нем содержится самоподдерживающаяся популяция стволовых клеток крови нового типа — гемопоэтических стволовых клеток. Эритроидные элементы развиваются в составе эритробластических островков в контакте с ретикулярными клетками, которые накапливают и передают им частицы железа, необходимого для синтеза гемоглобина. Гранулоциты созревают вблизи клеток эндоста и контактируют с ретикулярными клетками и преадипоцитами. Мегакарициты всегда лежат вблизи синусов, в которые они выделяют тромбоциты.

Лимфоциты составляют 20% клеток красного костного мозга, из них 3/4 приходится на развивающиеся и зрелые В-лимфоциты; встречаются также Т- и НК-клетки. В ходе созревания В-лимфоциты контактируют с клетками эндоста, ретикулярными клетками и концентрируются возле синусоидов, в просвет которых они мигрируют по его завершении (рис. 1). Созревшие В-клетки покидают костный мозг и заселяют В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы. Большая часть В-лимфоцитов (75%), образовавшихся в костном мозге, здесь же погибают механизмом апоптоза в процессе отбора, включающего положительную селекцию (выживание клеток с нужными рецепторами) и отрицательную селекцию (гибель клеток с рецепторами к собственным антигенам). Погибшие клетки захватываются макрофагами.

Стромальный компонент выполняет опорную, трофическую и регуляторную функции, создает особое микроокружение для нормального развития кроветворных клеток. Этот компонент включает:

- ретикулярные клетки и волокна, образующие трехмерную сеть;
- адипоциты (жировые клетки);
- макрофаги (фагоцитируют погибшие клетки);
- клетки эндоста, которые выстилают костные полости;
- мезенхимные стволовые клетки, дающие начало ряду клеток соединительной ткани — фибробластам, хондробластам, остеобластам, жировым клеткам.

Сосудистый компонент наряду с обычными сосудами микроциркуляторного русла содержит синусоиды, в просвет которых сквозь временные поры поступают зрелые форменные элементы крови. Снаружи к синусоидам прилегают макрофаги и ретикулярные клетки.

Установлено, что красный костный мозг содержит также популяцию эндотелиальных клеток-предшественников, которые участвуют в регенерации эндотелия и образовании новых сосудов. Точная локализация этих клеток внутри костного мозга не установлена, вероятно, они располагаются в сосудистом компоненте [4, 7].

Красный костный мозг содержит самоподдерживающуюся популяцию стволовых клеток крови и участвующую в образовании клеток миелоцитарного (эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, моноциты) и лимфоцитарного рядов.

В результате в кровеносное русло поступает три вида форменных элементов крови: эритроциты, тромбоциты и лейкоциты.

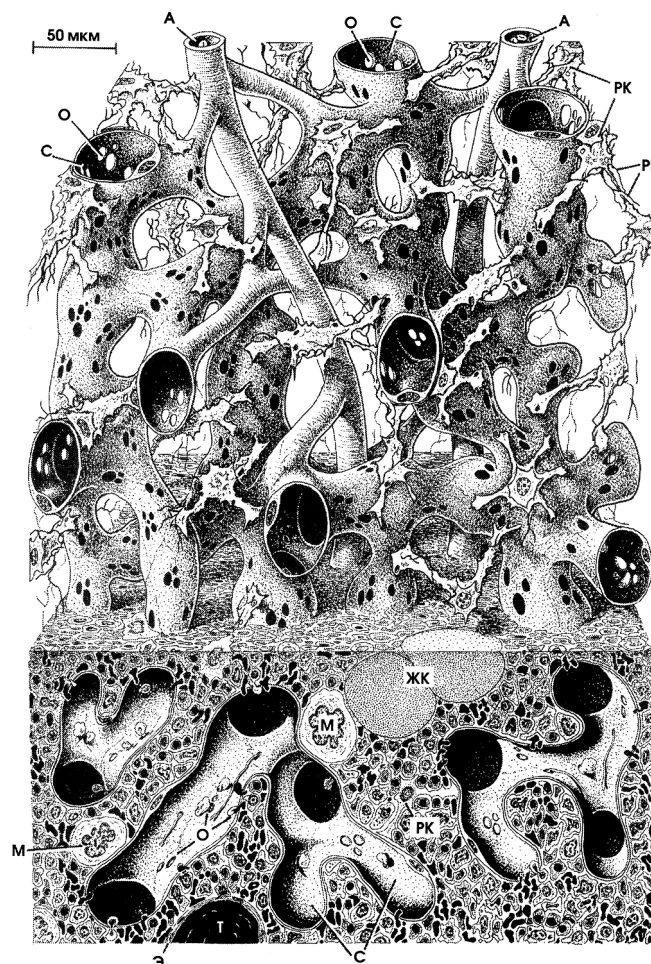


Рис. 1. Компоненты костного мозга: А — артериола; ЖК — жировые клетки; М — мегакарициты; О — отверстия; РВ — ретикулярные волокна; РК — ретикулярные клетки; С — кровеносный синус; Т — костная трабекула; Э — эндост (Крстич Р.В., 2010)

В-лимфоциты развиваются у плода в желточном мешке, в постэмбриональном периоде — в красном костном мозге. Т-лимфоциты также образуются из общей стволовой лимфоидной клетки красного костного мозга. Клетки иммунной системы далее направляются в другие органы иммунной системы [8].

Тимус (*thymus*) — центральный орган иммунной системы — развивается в виде парного органа из эпителия головной кишки. У человека тимус закладывается в виде парного выпячивания эпителия III и IV жаберных карманов в конце 4-й — начале 5-й недели гестации. Затем в зачаток тимуса врастает мезенхима с кровеносными сосудами и делит эпителиальные ткани на дольки (рис. 2).

Заселение зачатка предшественниками Т-лимфоцитов из желточного мешка и печени и разделение на зоны приходится на 12-ю неделю гестации. На 20-й неделе гестации тимус имеет дольчатое строение, в нем хорошо видны корковое и мозговое вещество. Таким образом, тимус имеет двойное происхождение: из эпителия жаберных карманов и клеток мезенхимы.

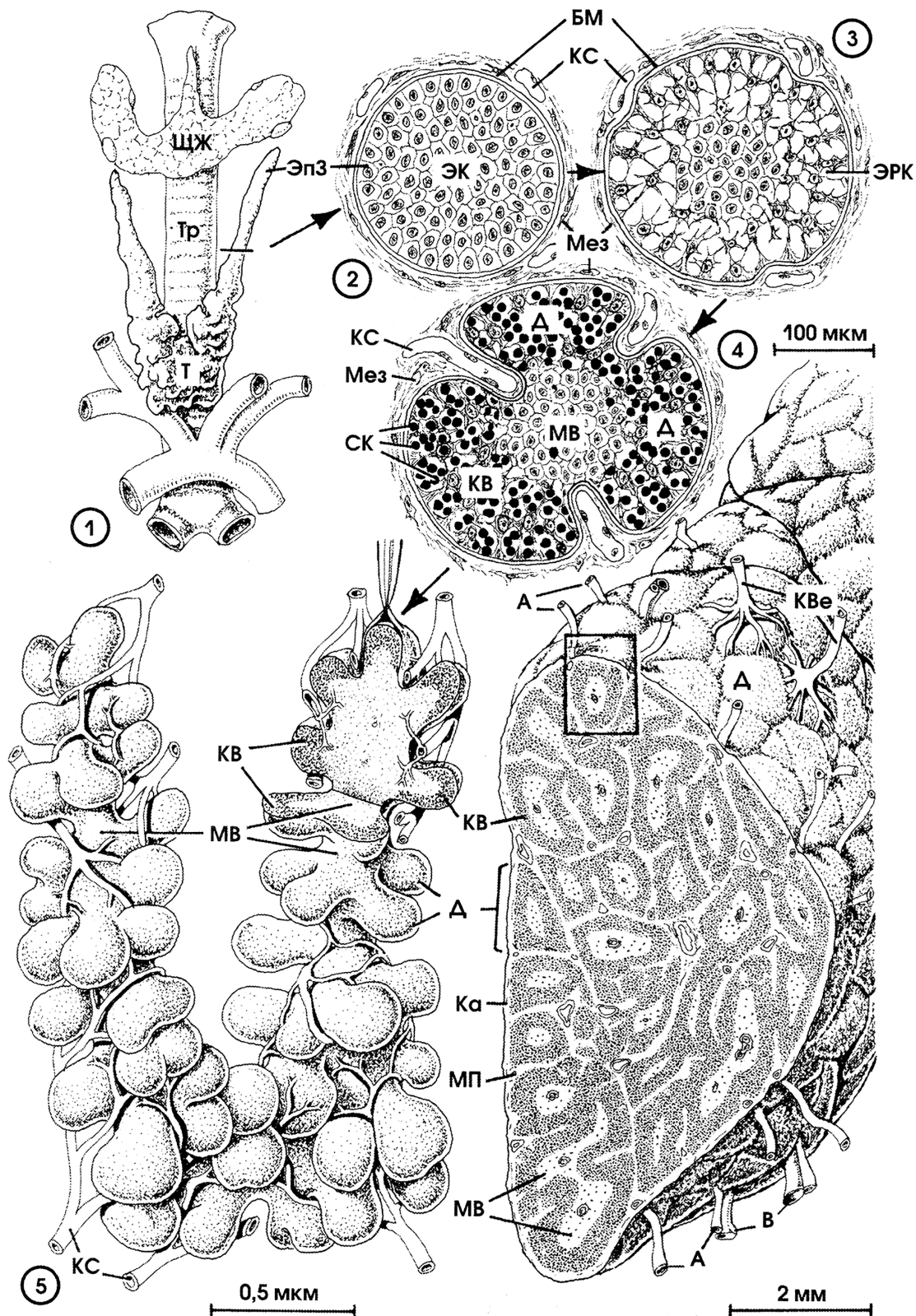


Рис. 2. Развитие и общий план строения тимуса. 1 — топография тимуса: Т — тимус; Тр — трахея; ЩЖ — щитовидная железа; Эп3 — эпителиальный зачаток; 2, 3, 4 — поперечные срезы зачатка тимуса и стадии гистогенеза: А — артерия; БМ — базальная мембрана; В — вена; Д — дольки; Ка — капсула; КВ — корковое вещество; КВе — капсулярная вена; КС — кровеносные сосуды; МБ — мозговое вещество; Мез — мезенхима; МП — междольковые перегородки; СК — стволовые клетки; ЭК — эпителиальные клетки; ЭРК — эпителиоретикулярные клетки; 4, 5 — этапы развития тимуса (Крстич Р.В., 2010)

Тимус располагается в переднем отделе верхнего средостения, между правой и левой медиастинальными плеврами. Передняя поверхность тимуса прилежит к задней поверхности рукоятки и тела грудины до уровня IV реберных хрящей.

Позади тимуса находится верхняя часть перикарда, покрывающего здесь начальные отделы аорты и легочного ствола. Верхние отделы тимуса, чаще левой доли, нередко заходят в область шеи.

Тимус состоит из двух долей, асимметричных по величине и сросшихся друг с другом или тесно соприкасающихся. Левая доля обычно длиннее правой, и ее верхняя часть достигает области шеи, нижняя часть тимуса расширена. Каждая доля окружена тонкой соединительнотканной капсулой, которая продолжается в перегородки, содержащие сосуды и разделяющие вещество тимуса на дольки [2, 7, 20].

Тимус формируется раньше других органов иммуногенеза, к моменту рождения имеет значительную массу: 7,7–34,1 г, в среднем 13,3 г. Особенно интенсивно растет в первые три года жизни, достигая 36 г. Максимального развития достигает к 10–15 годам, вес его при этом составляет 37,5 г. Далее до 20 лет масса тимуса стабильна и в среднем составляет 25,7 г. После 20 лет тимус подвергается возрастной инволюции, в ходе которой значительная часть его массы замещается жировой и соединительной тканью, тимус постепенно трансформируется в жировое тело, уменьшается его масса, наблюдаются изменения соотношения коркового и мозгового вещества. Если после рождения и до 10 лет жизни преобладало корковое вещество, то постепенно слой коркового вещества истончается и замещается белой жировой тканью. Увеличиваются в размерах тельца Гассалья, уменьшается образование Т-лимфоцитов, перегородки между дольками становятся более толстыми. К 50 годам 90% органа состоит из жировой и соединительной ткани, и только 10% ткани остается в виде островков лимфоидной ткани, разбросанных хаотично. Несмотря на эти изменения, тимус функционирует и у взрослых (рис. 3) [16, 26].

Основу дольки тимуса составляют эпителиальные ретикулярные клетки звездчатой формы, образующие трехмерную сеть в корковом и мозговом веществе (рис. 4).

Ретикулярные эпителиоциты создают необходимое микроокружение для развития лимфоцитов (timoцитов), лежащих в петлях образуемой ими сети. В мозговом веществе имеются эпителиоретикулярные клетки, формирующие тельца тимуса — тельца Гассалья — структуры с неизвестной функцией.

Корковое вещество (кора) тимуса темноокрашенное вследствие плотного расположения тимоцитов. Корковое вещество состоит из крупных популяций клеток:

- предшественников Т-лимфоцитов (timoцитов);
- эпителиоретикулярных клеток;
- макрофагов.

В коре выделяют субкапсулярную зону и глубокую зону. В корковое вещество тимуса из красного костного мозга поступают предшественники Т-клеток — претимоциты. Созревающие тимоциты, продолжая делиться, смещаются в более глубокие части коры, тем самым становясь иммунокомпе-

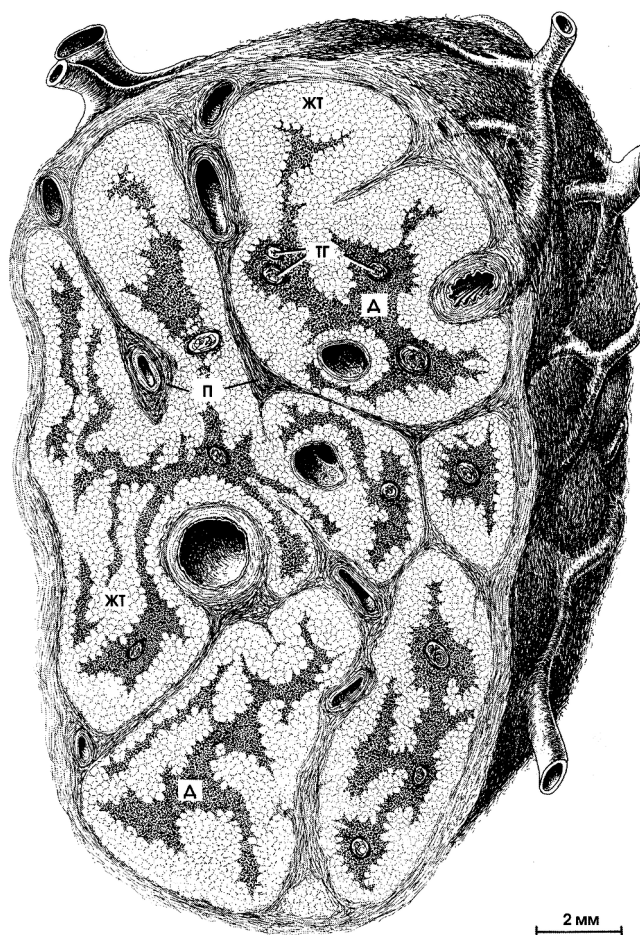


Рис. 3. Инволюция тимуса: Д — дольки; ЖТ — жировая ткань; П — перегородки; ТГ — тельца Гассалья (Крстич Р.В., 2010)

тентными клетками. Их подавляющее большинство гибнет в процессе селекции механизмов апоптоза, а их фрагменты уничтожаются макрофагами. Развитие тимоцитов в коре тимуса происходит в отсутствие чужеродных антигенов, поступление которых из крови блокируется гемато-тимусным барьером. Наиболее зрелые Т-клетки перемещаются в мозговое вещество тимуса.

Мозговое вещество тимуса светлее коркового, содержит меньшее количество более зрелых тимоцитов, которые покидают тимус через посткапиллярные венулы в кортико-медуллярной зоне и заселяют Т-зависимые зоны периферических органов иммунной системы [12, 20, 24].

Гиперплазия тимуса связана со своеобразным изменением реактивности организма — *status thymicolymphaticus*. При гиперплазии тимуса в нем появляются отсутствующие в норме В-лимфоцитарные фолликулы. У таких индивидуумов имеется нарушение аутоотолерантности, проявляющееся в виде апластической анемии, системной красной волчанки, иных аутоиммунных состояний.

При аплазии тимуса наблюдается дефицит Т-клеточных цитокинов, что нарушает иммунные ответы как гуморальные, так и клеточные. Дефекты в развитии и созревании тимуса чреваты нарушением созревания Т-клеток, приводящим к имму-

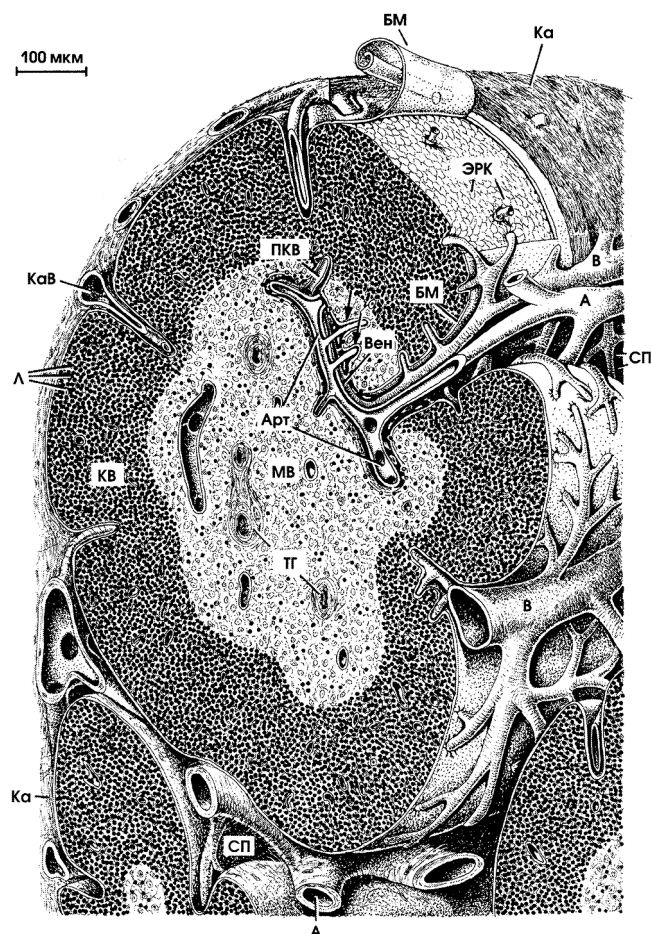


Рис. 4. Долька тимуса: А — артерия; Арт — артериолы; БМ — базальная мембрана; В — вена; Вен — венулы; Ка — капсула; КаВ — капсулярные вены; КВ — корковое вещество; Л — Т-лимфоцит; МВ — мозговое вещество; ПКВ — посткапиллярные венулы; СП — соединительнотканьные перегородки; ТГ — тельца Гассалья; ЭРК — эпителиоретикулярные клетки (Крстич Р.В., 2010)

нодефицитам, как, например, при полной аплазии развивается синдром Ди-Джорджи, при дисплазии — синдром Незелофа.

Инволюция тимуса ведет к ослаблению иммунного надзора и аутопереносимости у пожилых людей. Неонатальная тимэктомия вызывает тяжелый дефицит Т-лимфоцитов и смертельное истощение. Тимэктомия у взрослых не устраняет Т-клетки, которые уже есть в периферических органах, но мешает обновлению Т-лимфоцитарных популяций [8].

Тимус — не только иммунный, но и эндокринный орган. В тимусе обнаружено более 20 факторов с биологически активным действием [4, 5, 10].

Периферические лимфоидные органы содержат зрелые лимфоциты и вспомогательные клетки (АПК) — эти элементы располагаются по всему организму, однако относительный процент В-лимфоцитов в них различен в зависимости от локализации (табл. 1).

В периферических органах протекают конечные этапы антигензависимой пролиферации и дифференциации зрелых

Таблица 1

Распределение Т- и В-лимфоцитов в органах иммунной системы

Орган иммунной системы	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
Кровь	85	15
Лимфатические узлы	70	30
Селезенка	40	60
Красный костный мозг	10	90

лимфоцитов, но клональное разнообразие их формируется в красном костном мозге и тимусе [1, 8, 9].

Лимфатические узлы (*nodi lymphatici*) — периферические органы иммунной системы, располагающиеся по ходу лимфатических сосудов на пути тока лимфы от тканей к грудному протоку или правому лимфатическому протоку. Вся лимфа подвергается фильтрации, хотя бы один раз проходя через лимфатический узел. Структура лимфатического узла обеспечивает очистку лимфы от чужеродных частиц и антигенов на 95–99%. Протекая через узел, лимфа освобождается от избытка воды, белков, жира, обогащается антителами и лимфоцитами. В то же время лимфатические узлы могут явиться местом образования вторичной опухоли, если в них попадет опухолевая клетка. Отмечено, что популяция лимфоцитов неоднородна: 75% составляют Т-лимфоциты, 15% — В-лимфоциты, остальные лимфоциты нулевые, так как не имеют ни Т-, ни В-маркеров [3, 25].

Наибольшие изменения наблюдаются в лимфоузлах на протяжении первого года жизни. Появляются вторичные узелки, изменяется соотношение элементов в сторону увеличения В-лимфоцитов. Дифференцировка структур узла заканчивается к 12 годам. С периода полового созревания начинается возрастная инволюция: утолщение перегородок, увеличение количества жировых клеток, уменьшение объема коркового вещества, уменьшение количества лимфатических узелков с герминативным центром — центром размножения.

Количество лимфатических узлов — 400–500, размеры — от 0,5–1,0 мм до 4,5–5,5 мм. Снаружи лимфатические узлы покрыты соединительнотканной капсулой; к их выпуклой поверхности подходят приносящие лимфатические сосуды, в области ворот на вогнутой поверхности входят артерии и нервы и выходят выносящие лимфатические сосуды и вены [16, 27].

От соединительнотканной капсулы вглубь органа отходят трабекулы. В каждом узле можно выделить корковое и мозговое вещество.

Корковое вещество (кора) лимфатического узла состоит из наружной коры и глубокой коры (паракортикальной области), содержащих участки с преимущественным расположением Т- или В-лимфоцитов (Т- и В-зависимые зоны) соответственно. Наружная кора представлена лимфоидной тканью, которая образует лимфоидные узелки и межузелковые скопления (диффузную часть), а также особые лимфатические сосуды — синусы, располагающиеся под капсулой и по ходу трабекул (рис. 5).

Лимфоидный узелок является В-зависимой зоной. Различают первичные и вторичные узелки. Первичные лимфоидные

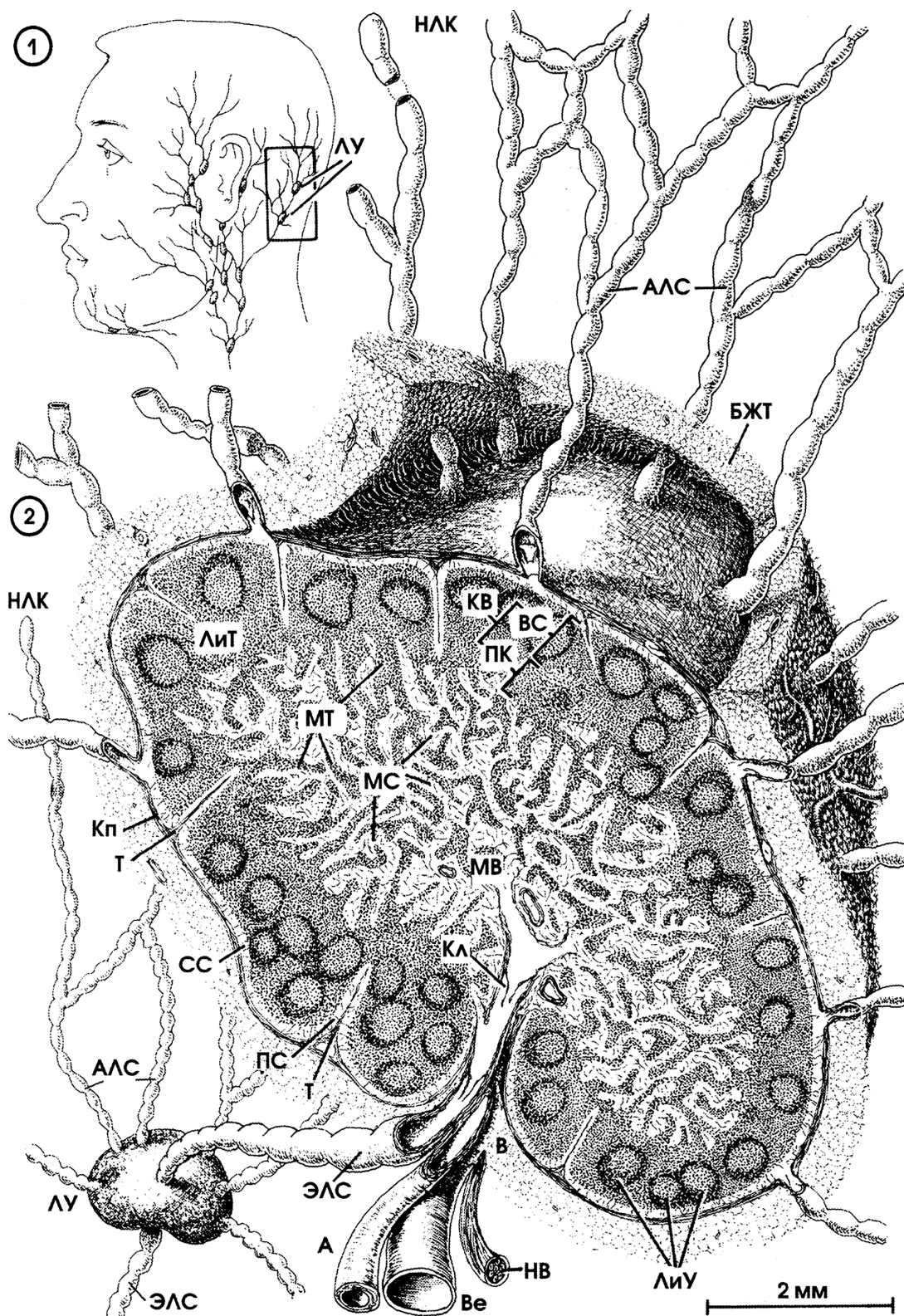


Рис. 5. Лимфатические узлы: А — артерия; АЛС — афферентные лимфатические сосуды; БЖТ — белая жировая ткань; В — ворота узла; Ве — вена; ВС — внешний слой; КВ — корковое вещество; Кл — клапаны; Кп — капсула; Лит — лимфоидная ткань; ЛиУ — лимфоидные узелки; ЛУ — лимфатический узел; МВ — мозговое вещество; МС — мозговые синусы; МТ — мозговые тяжи; НВ — нервные волокна; НЛК — начальные лимфатические капилляры; ПК — паракортес; ПС — промежуточные синусы; С — субкапсулярный синус; СТ — трабекула; ЭЛС — эфферентный лимфатический сосуд (Крстич Р.В., 2010)

узелки состоят из малых В-лимфоцитов. Вторичные лимфоидные узелки представляют собой участки образования В-клеток памяти и плазматических клеток.

Межузелковые скопления лимфоидной ткани — диффузная часть — представляет собой Т-зависимую зону. Они содержат малые лимфоциты и макрофаги; при антигенной стимуляции эти скопления почти полностью исчезают, замещаясь лимфоидными узелками.

Глубокая кора — паракортикальная область — представляет собой Т-зависимую зону лимфатического узла. В этой области располагаются промежуточные лимфатические синусы и особые посткапиллярные венулы. Через стенку этих венул с высоким эндотелием происходит миграция лимфоцитов в кровеносное русло [4, 7, 21].

Мозговое вещество образовано ветвящимися и анастомозирующими тяжами лимфоидной ткани — мякотными тяжами, которые занимают участок паренхимы узла от коркового вещества до ворот и вместе с узелками коркового вещества являются В-зависимой зоной и содержат многочисленные плазматические клетки, а также В-лимфоциты и макрофаги. Между мозговыми тяжами располагаются соединительнотканые трабекулы и широкие лимфатические синусы.

Лимфатические синусы — система особых внутриорганных лимфатических сосудов в корковом и мозговом веществе, обеспечивающая медленный ток лимфы через узел, в процессе которого она очищается от содержащихся в ней частиц (с извлечением антигенного материала) и обогащается антителами, клетками лимфоидного ряда и макрофагами.

Направление лимфотока в лимфатическом узле выглядит следующим образом: приносящие лимфатические сосуды → субкапсулярный (краевой) синус → межузелковый (промежуточный корковый) синус → мозговой синус → воротный синус → выносящие лимфатические сосуды [1, 27].

Соотношение коркового и мозгового вещества в лимфатических узлах не одинаково и зависит от их локализации: мозговое вещество преобладает у глубоких лимфатических узлов и в лимфатических узлах, регионарных для внутренних органов; в поверхностных, соматических узлах, регионарных для опорно-двигательного аппарата преобладает корковое вещество. В связи с этим выделяют три группы лимфатических узлов: регионарные, соматические и смешанные. У лимфатических узлов конечностей одни ворота, у висцеральных лимфатических узлов — обычно 3–4. Лимфатических узлов нет в полости черепа и спинномозговом канале спинного мозга, плаценте, в области кистей и стоп [15, 28].

Селезенка (*lien, spleen*) — периферический орган кровеносной, лимфатической и иммунной системы. Располагается селезенка в брюшной полости, в области левого подреберья, проецируется на поверхность грудной клетки между IX и XI левыми ребрами по средней подмышечной линии. Селезенка имеет форму кофейного зерна, цвет органа буровато-красный, консистенция мягкая. Масса селезенки у взрослого человека колеблется от 150 до 200 г.

Закладка селезенки появляется на 5–6-й неделе гестации в мезенхиме дорсальной брюшки. Мезенхимальные клетки диф-

ференцируются в ретикулярные, возникает ретикулярная ткань, пронизанная сосудами. На 12–15-й неделе гестации формируются венозные синусы и другие кровеносные сосуды. В петлях ретикулярной ткани начинается миелопоэз, появляются макрофаги, эритробласты, гранулоциты и лимфоциты. До 24-й недели гестации селезенка является уникальным кроветворным органом. С 28-й недели внутриутробного развития миелопоэз начинает замедляться и к моменту рождения прекращается. У новорожденного селезенка округлая, имеет дольчатое строение.

Масса селезенки у новорожденных 9,5 г. В этом возрасте пульпа, которая представляет собой мякоть селезенки из лимфоидной ткани (белая пульпа), а также селезеночных тяжей и венозных синусоидов (красная пульпа), составляет от 5 до 10% массы органа. На 3-м месяце постнатального развития масса селезенки увеличивается до 11–14 г, а к году — до 24–28 г. К этому моменту количество белой пульпы достигает максимальных значений относительно количества красной пульпы (20,9%) и в течение жизни почти не изменяется. Содержание белой пульпы в 10 лет составляет 18,6%, к 30 годам снижается до 7,7–9,6% массы органа, а после 50 лет составляет не более 6,5% массы органа. В возрасте от 20 до 40 лет архитектура селезенки относительно стабильна. Признаки старения: в лимфатических фолликулах утолщаются стенки сосудов, капилляры закрываются, артерии суживаются, часть лимфатических фолликулов атрофируется и на их месте развивается соединительная ткань [1, 8, 18].

Селезенка имеет две поверхности: гладкую, выпуклую диафрагмальную и вогнутую висцеральную. Они отделены друг от друга верхним и нижним краями. Задний конец селезенки обращен кверху и назад, к позвоночнику, не достигая позвоночного столба на 4–5 см; передний конец обращен вниз и вперед к левой реберной дуге, проецируется на поверхность грудной клетки по передней подмышечной линии.

На висцеральной поверхности селезенки расположены ворота (*hilus lienalis*). Ворота разделяют эту поверхность на две половины, на каждой из них можно увидеть следы прилегающих к селезенке соседних органов: желудок, левая почка с надпочечником, левый изгиб ободочной кишки, хвост поджелудочной железы. Брюшина покрывает селезенку со всех сторон.

Под серозной оболочкой (*tunica serosa*) селезенка покрыта соединительнотканной капсулой (*tunica fibrosa*), от нее вглубь ворот органа в радиальном направлении отходят трабекулы, анастомозирующие друг с другом. Соединительнотканный остов и гладкомышечные клетки в составе фиброзной капсулы образуют опорно-сократительный аппарат, способный выдерживать увеличение селезенки. Пространство между перекладинами заполнено пульпой селезенки (*pulpa lienis*). Пульпа состоит из тонкой ретикулярной ткани, ячейки которой заполнены различными видами клеток крови. Различают белую и красную пульпу [6, 13].

Белая пульпа селезенки представлена лимфоидной тканью, расположенной по ходу артерий. На белую пульпу селезенки приходится от 6 до 20% массы селезенки (рис. 6). Белая пульпа в основном состоит из лимфоцитов. В ней можно выделить два компонента.

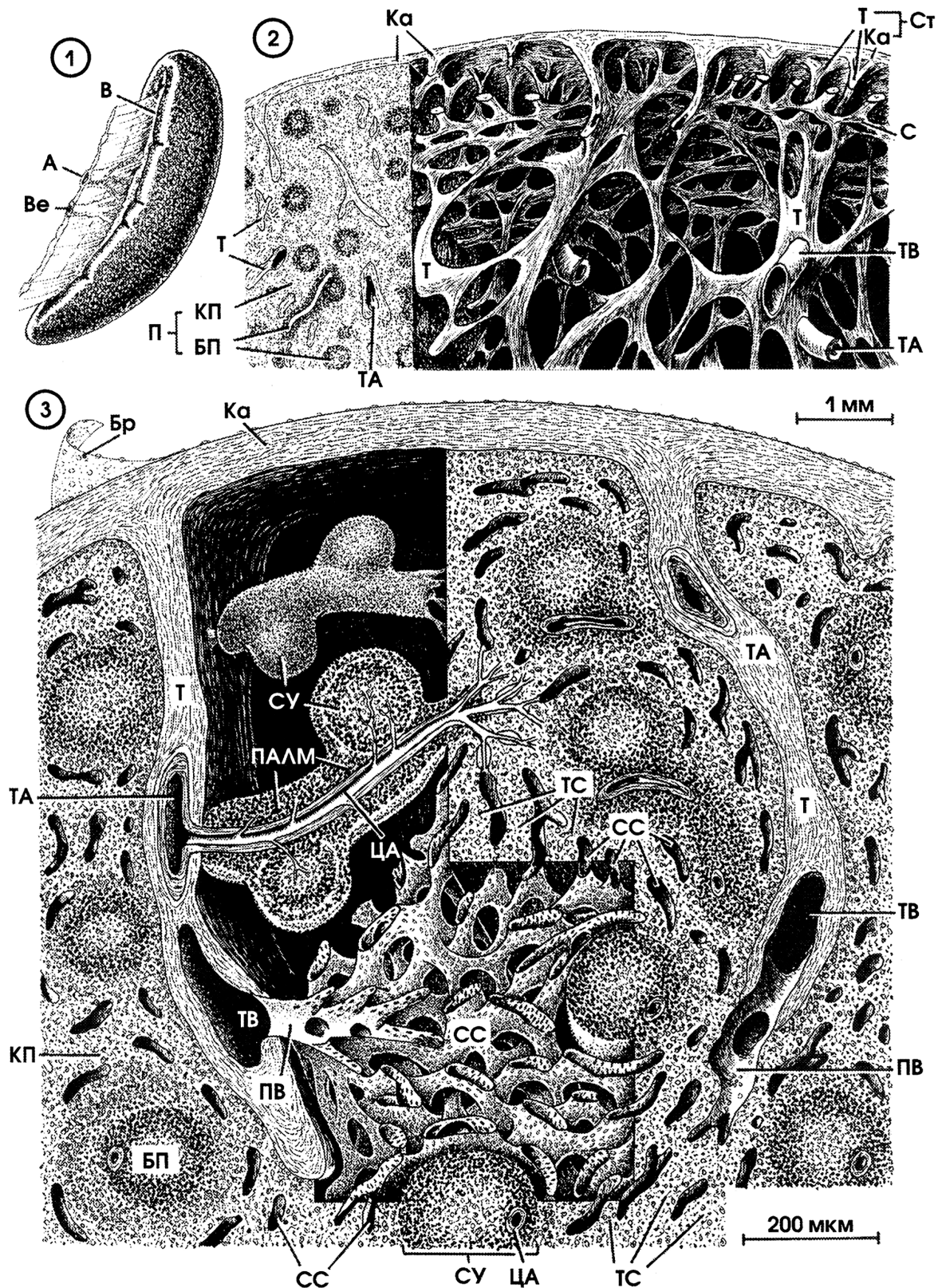


Рис. 6. Селезенка: строма и паренхима. 1 — селезенка: А — артерия; В — ворота селезенки; Ве — вена; 2, 3 — гистологическое строение: Бр — брюшина; БП — белая пульпа; Ка — капсула; КП — красная пульпа; П — паренхима; ПАЛМ — периартериальные лимфоидные муфты; ПВ — пульпарные вены; СС — синусоиды селезенки; Ст — строма; СУ — селезеночный узелок; Т — трабекула; ТА — трабекулярные артерии; ТВ — трабекулярные вены; ТС — тяжи Бильрота; ЦА — центральная артерия (Крстич Р.В., 2010)

элементы красной пульпы. Стенки венозных синусов окружены ретикулярным синцитием, клетки которого ориентированы вдоль синуса. Ретикулярные волокна соединены между собой тонкими перекладинами.

Вокруг лимфатических фолликулов начинаются лимфатические капилляры. Из трабекул и фиброзной капсулы отводящий лимфатический сосуд следует к региональным лимфатическим узлам (рис. 7).

Селезенка отличается своеобразным кровообращением, определяющим ее архитектуру и функцию. Селезеночная артерия входит в ворота органа и распадается на трабекулярные артерии, которые, в свою очередь, делятся на пульпарные артерии. Пульпарные артерии продолжают в центральные артерии, которые окружены скоплением лимфоцитов (ПАЛВ), и направляются к селезеночным узелкам и кровоснабжают их. От центральных артерий отходят короткие и тонкие ветви, которые пронизывают лимфоидные муфты и несут кровь к селезеночным тяжам и синусоидам красной пульпы. На границе селезеночного узелка и красной пульпы мелкие ветви селезеночных артерий делятся на 2–6 кисточковых артериолы, окруженные лимфоидными муфтами, в которых плазма крови, богатая лимфоцитами, занимает пристеночное положение и перекачивается в ПАЛВ и в проксимальную часть маргинальной зоны.

Оставшиеся в капиллярах эритроциты выносятся в маргинальные венозные синусы, куда поступает и лимфоплазма из белой пульпы, с которой они вновь объединяются. Таким образом, плазма и лимфоциты проходят в основном в белой пульпе, а эритроциты — в красной пульпе.

В красной пульпе каждая кисточковая артериола разветвляется на кисточковые капилляры. Некоторые из них окружены муфтами или гильзами из лимфоидной ткани и называются гильзовыми. Остальные капилляры не имеют оболочки (гильзы). Большинство капилляров (90%) открываются в ретикулярную ткань маргинальных зон и селезеночных тяжей, остальные переходят в венозные синусы — гемокапилляры синусного типа.

И те, и другие капилляры могут нести кровь либо прямо в пульпу (открытая циркуляция), либо в синусоиды (закрытая циркуляция). Таким образом, в микроциркуляторном русле селезенки существуют две системы кровоснабжения.

Открытая циркуляция — медленная — приносит эритроциты и антигены для контакта с макрофагами.

При открытом кровоснабжении продолжения кисточковых артериол открываются в селезеночные тяжи и для того, чтобы достичь синусоидов, кровь проходит через пространства между клетками (пульпа селезенки).

Закрытая — быстрая циркуляция — снабжает ткани кислородом. При этом кровь из артериальных капилляров красной пульпы попадает в синусоиды, так как эти капилляры открываются туда непосредственно, то есть кровь остается внутри сосуда.

Из синусоидов кровь собирается в вены красной пульпы — пульпарные вены, далее следует в трабекулы, где

образуются трабекулярные вены, а те, в свою очередь, дают начало селезеночной вене.

В результате 10% крови, протекающей через селезенку, фильтруется через тяжи красной пульпы (открытая циркуляция), и 90% крови быстро протекает через синусоиды (закрытая циркуляция). Так обеспечивается регуляция кровотока и улавливание антигенов, переносимых кровью [19, 23].

Региональная лимфатическая система MALT представлена расселенными неинкапсулированными лимфоидными элементами, связанными со слизистыми оболочками.

Слизистые оболочки органов желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочевых путей открыто сообщаются с окружающей средой и являются местом для проникновения чужеродных агентов. Общая поверхность слизистых оболочек равна 400 м².

Физико-химические свойства слизистых оболочек, обилие лейкоцитов и других клеток естественного и приобретенного иммунитета защищают слизистые оболочки от инфекции.

Для всех этих органов характерно расположение лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе. Лимфоидная ткань может располагаться диффузно или образовывать скопления — фолликулы. В пищеварительной системе лимфоидная ткань представлена миндалинами, пейеровыми бляшками, аппендиксом, а также одиночными лимфатическими фолликулами (рис. 8).

Общими свойствами этих структур являются: поступление антигенов через эпителий, расположение В-лимфоцитов в лимфатических узелках, расположение Т-лимфоцитов между фолликулами, обилие плазматических клеток и секреция IgA [1, 3].

На пересечении пищеварительных и дыхательных путей, где антигенная стимуляция очень выражена и разнообразна, имеется скопление лимфоидной ткани в виде шести миндалин (нёбной и трубной — парных, язычной и глоточной — одиночных), формирующих кольцо Вольдеера–Пирогова.

Миндалины состоят из стромы и паренхимы. Строму образуют соединительнотканная капсула, от которой вглубь отходят перекладины, *trabeculae*. В толще перекладины проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Паренхима миндалин образована лимфоидной тканью, содержащей лимфоциты, макрофаги и плазматические клетки.

Элементы лимфоидной ткани образуют округлые скопления — фолликулы. В центре фолликула может быть светлая зона, так называемая реактивная зона. Снаружи миндалина покрыта слизистой оболочкой с многослойным, плоским неороговевающим эпителием. В некоторых местах эпителий очень тонкий, базальная мембрана имеет щели, что способствует лучшему контакту лимфоидной ткани с окружающей средой.

Нёбная миндалина (*tonsilla palatinae*) — парное образование, расположенное в ямке между нёбно-язычной и нёбно-глоточной дужками, ограничивающими зев. Ее размеры у взрослых составляют 15–30 мм, у новорожденных — 9–10 мм. У взрослых расстояние от верхнего полюса миндалины до

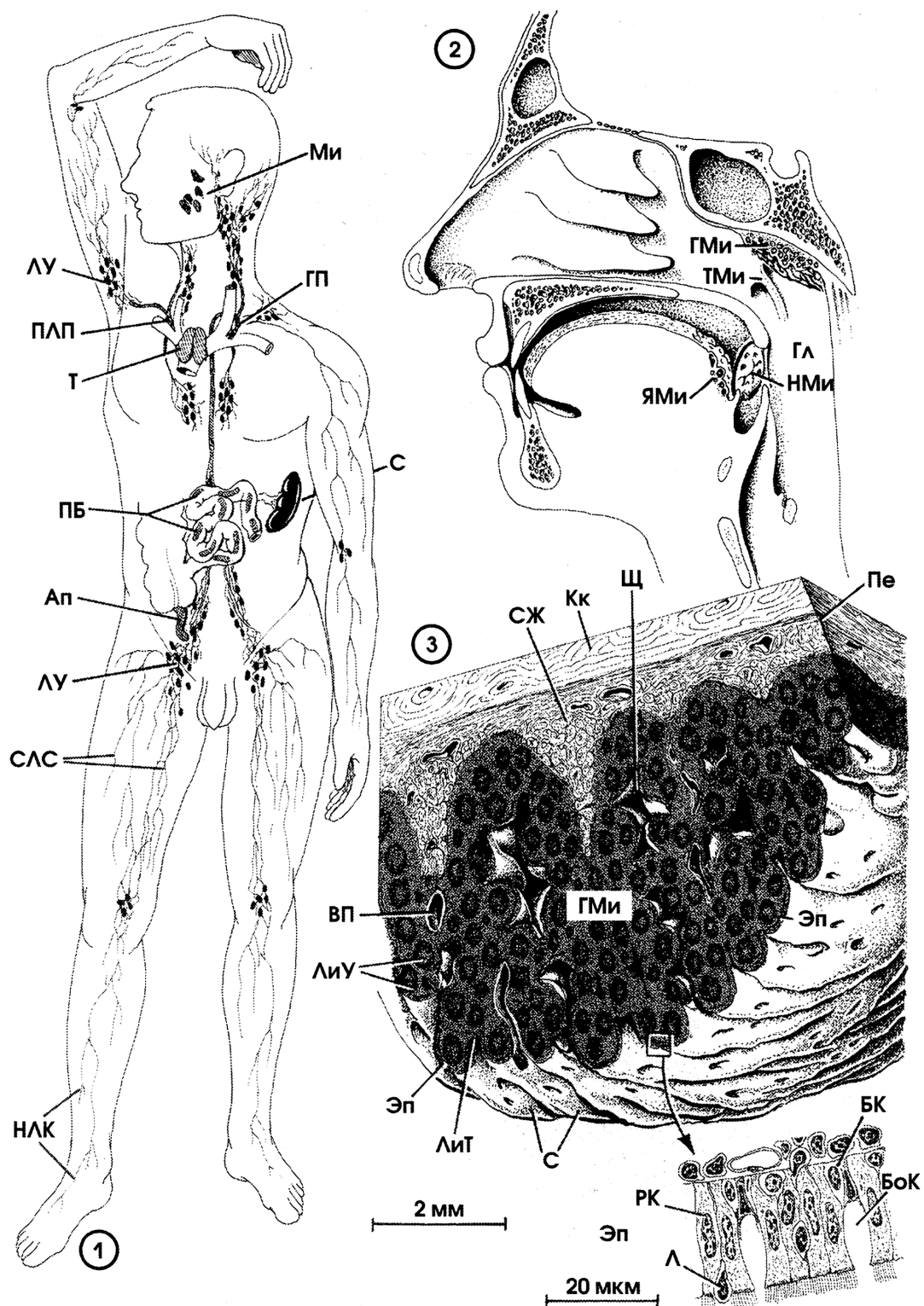


Рис. 8. Органы лимфоидной системы. Миндалины. 1 — лимфоидные органы; 2 — миндалины; 3 — глоточная миндалина. Ап — аппендикс; БК — базальные клетки; БоК — бокаловидные клетки; ВП — выводные протоки желез; Гл — глотка; Гми — глоточная миндалина; ГП — грудной проток; Кк — клиновидная кость; Л — лимфоциты; ЛиТ — лимфоидная ткань; ЛиУ — лимфоидный узелок; ЛУ — лимфатические узлы; Ми — миндалины; НЛК — начальные лимфатические капилляры; НМи — небные миндалины; ПБ — пейеровы бляшки; Пе — периост; ПЛП — правый лимфатический проток; РК — реснитчатые клетки; С — селезенка; СЖ — смешанные железы; Ск — складки; СЛС — собирательные лимфатические сосуды; Т — тимус; Тми — трубные миндалины; Щ — щели; Эп — эпителий; ЯМи — язычная миндалина (Крстич Р.В., 2010)

внутренней сонной артерии — 28 мм, от нижнего полюса — 11–17 мм, до наружной сонной артерии соответственно 41 и 23–29 мм. Миндалина имеет овальную форму, покрыта слизистой оболочкой и многослойным, плоским неороговевающим эпителием. На свободной поверхности миндалина имеет от 10 до 20 ямочек — устья миндалинных крипт. Крипты, разветвляясь, пронизывают толщу миндалина и увеличивают площадь свободной поверхности до 300 см².

Эпителий инфильтрирован лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками, которые проникают сюда из лимфоидной ткани, расположенной в собственной пластинке слизистой оболочки. Капсула, покрывающая миндалину, выполняет барьерную функцию.

Трубная миндалина (*tonsilla tubaria*) представляет собой парное скопление лимфоидной ткани в толще слизистой оболочки носоглотки у глоточного отверстия слуховой трубы, сходна по строению с глоточной миндалиной. Хорошо выражена у новорожденных, имеет размер 3,5–7,5 мм. Наибольшего развития достигает в 5–7 лет. В дальнейшем постепенно атрофируется и становится незаметной.

Язычная миндалина (*tonsilla lingua*) располагается у корня языка. Поверхность язычной миндалина неровная. Слизистая оболочка разделена бороздками и складками, на ней располагаются язычные фолликулы. Имеются неглубокие крипты. У новорожденных язычная миндалина выражена хорошо, размеры ее 6–9 мм. После 40 лет она постепенно атрофируется.

Глоточная миндалина (*tonsilla pharyngea*) (миндалины Лангганса) расположена в верхнем отделе задней стенки глотки. Имеет вид пластинки округлой формы, на поверхности которой видны складки слизистой оболочки. Хорошо развита только в детском возрасте. С началом полового созревания подвергается обратному развитию [6, 13, 29].

В слизистой оболочке кишечника лимфоидная ткань встречается по всей его длине. В двух метрах кишки содержится столько лимфоцитов, сколько в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке вместе взятых. В слизистой оболочке тощей кишки локализуются одиночные лимфатические узелки (*folliculi lymphatici solitarii*), количество которых у взрослого человека достигает 15 000. В подвздошной кишке лимфатические фолликулы образуют скопления — агрегаты лимфатических фолликулов или пейеровы бляшки (*folliculi lymphatici aggregati*). Это образования овальной формы, чуть выступающие над поверхностью слизистой оболочки, ориентированы по длине кишки (рис. 9).

Количество их у взрослого от 20 до 40, размеры в длину 12–20 мм, в ширину 8–12 мм. В период полового созревания количество бляшек достигает 300, у взрослого количество уменьшается. В лимфоидной ткани пейеровых бляшек насчитывается 200–400 лимфоидных узелков.

От заднемедиальной поверхности слепой кишки, недалеко от места впадения в нее подвздошной, находится червеобразный отросток (*appendix vermiformis*). Длина его в среднем составляет 8,5–12 см, со всех сторон покрыт брюшиной и

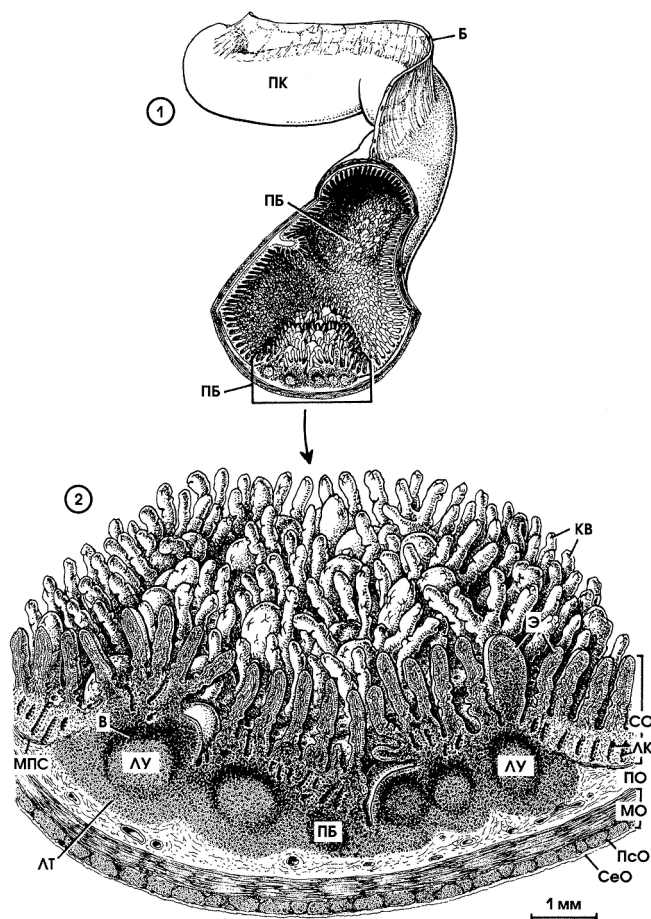


Рис. 9. Лимфоидная ткань подвздошной кишки. 1 — участок подвздошной кишки; 2 — строение стенки подвздошной кишки. Б — брыжейка; В — верхушка (крышечка) лимфоидного узелка; КВ — кишечные ворсинки; ЛК — лимфоидные крипты; ЛТ — лимфоидная ткань; ЛУ — лимфоидные узелки; МПС — мышечная пластинка слизистой оболочки; МО — мышечная оболочка; ПБ — пейерова бляшка; ПК — подвздошная кишка; ПО — подслизистая основа; ПСО — подсерозная основа; СеО — серозная оболочка; СО — слизистая оболочка; Э — эпителий (Крстич Р.В., 2010)

имеет брыжейку. Внутри аппендикс выстлан слизистой оболочкой, покрытой призматическим эпителием с небольшим количеством абсорбирующих клеток и множеством бокаловидных. Собственную пластинку слизистой оболочки в аппендиксе образует преимущественно лимфоидная ткань. Она располагается по всей окружности отростка. Это кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань, играющая важную роль в иммунных реакциях организма посредством продукции В-лимфоцитов. Аппендикс же является инкубатором для кишечной палочки, препятствующей развитию патогенной флоры, и участвует в выработке витамина В [4, 22].

Ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань обособлена от всех остальных лимфоидных органов и способна при иммунных ответах реагировать как целое, то есть местная сенсibilизация лимфоцитов в одном ее

участке через некоторое время приводит к иммунному ответу по всей ее площади.

Лимфатическая ткань, ассоциированная с бронхами, включает лимфатические элементы нижних дыхательных путей. Здесь происходит продукция и секреция IgA в ответ на дыхательные антигены.

Лимфатическая система осуществляет иммунный контроль над состоянием всего организма, тканей и органов, кроме мозга и его оболочек. У всех тканей и органов есть межклеточная жидкость, куда поступают погибшие клетки, на месте которых возникают молодые клеточные элементы. Погибшие и чужеродные клетки должны быть убраны из организма. В течение всей жизни у человека гибнет и замещается 2–3 тонны клеток, поэтому от всех клеток, ставших чужеродными, надо освобождаться. Это и делает лимфатическая система. Все чужеродные вещества всасываются вместе с тканевой жидкостью в лимфатические капилляры, далее в лимфатические узлы, там распознаются как чужеродные и уничтожаются при участии лимфоцитов и макрофагов, которые являются рабочими клетками иммунной системы. Широкое распространение клеток иммунной системы и постоянное перемещение их с кровью и лимфой обеспечивает организм обширной и эффективной системой надзора и защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Вторичные лимфоидные органы. Онтогенез, в норме и патологии. М.: Эко-Вектор; 2014.
2. Бреусенко Д.В., Димов И.Д., Клименко Е.С., Карелина Н.Р. Современные представления о морфологии тимуса. Педиатр. 2017; 8(5): 91–5. DOI: 10.17816/PED8591-95.
3. Бурместер Г.-Р., Пецутто А., Улрихс Т., Айхер А. Наглядная иммунология. Лаборатория знаний. М.: БИНОМ; 2009.
4. Быков В.Л. Частная гистология человека. М.: Sotis; 1997.
5. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
6. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р. Анатомия человека в графологических структурах. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2018.
7. Крстич Р.В. Атлас микроскопической анатомии человека. М.: Оникс; 2010.
8. Кузнецов А.П., Грязных А.В., Сажина Н.В. Физиология иммунной системы: монография. М.: Издательство Курганского государственного университета; 2015.
9. Маталыгина О.А. Иммунная система мозга. Защита и управление. Медицина: теория и практика. 2020; 5(4): 21–6.
10. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.-Б., Ройтт А. Иммунология. М.: Логосфера; 2007.
11. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: МИР; 2000.
12. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар; 2000.
13. Семенова Н.Ю., Хорошавина Г.С. Роль стромы лимфоидной ткани при нормальном и малигнизированном лимфопозе. Успехи современного естествознания. 2013; 9(3): 86–8.

14. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2000; 87(8): 1060–71.
15. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
16. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Клинин В.Г. и др. Иммунология. М.: Уро РАН; 2002.
17. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. М.: Фолиант; 2014.
18. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
19. Brosman M. Outer periarterial lymphatic sheath of the human spleen. Z Mikrosk Anat Forsch. 1986; 100(7): 56–66.
20. Gaudecker B. Functional histology of the human thymus. Anat Embriol. 1991; 183(4): 1–15.
21. Hyakawa M., Kobayashi M., Hoshino T. Reticular fibers in contact with migrating cells in paracortex of mouse lymph node. Arch Histol Jap. 1988; 51(6): 233–40.
22. Johnson L.R. Physiology of the Gastrointestinal. М.: Raven Press; 1987.
23. Kashimura M., Fujita T. A scanning electron microscopy study of human spleen: Relationship between the microcirculation and functions. Scanning Microscopy. 1987; 1(3): 841–51.
24. Liberti E.A. Contribution to the study of Hassall's corpuscles in human fetuses. Z Mikrosk Anat Forsch. 1989; 100(4): 253–61.
25. Pau W.E. Fundamental Immunology. М.: Raven Press; 1989.
26. Simmons V.P. Tymic "atrophy" at puberty is a myth. Med Hypotheses. 1987; 22(9): 299–301.
27. Van Ewijk W., Brekelmans P.J.M., Jacobs R., Wiss E. Lymphoid micro-environments in the lymph node. Scanning Microscopy. 1988; 2(3): 2119–40.
28. Van Rooijen N. The "in situ" immune response in lymph nodes: a review. Anat Rec. 1987; 218(11): 359–64.
29. Yamanaka N. Immunological study of tonsils. Acta Otolaryngol. 2003; 96(7): 509–16.

REFERENCES

1. Alekseyev N.A. Vtorichnyye limfoidnyye organy. Ontogenez, v norme i patologii. [Secondary lymphoid organs. Ontogenesis, normally and pathology]. Moskva: Eko-Vektor Publ.; 2014. (in Russian)
2. Breusenko D.V., Dimov I.D., Klimenko Ye.S., Karelina N.R. Sovremennyye predstavleniya o morfologii timusa. [Modern ideas about the Morphology of Timus]. Pediatr. 2017; 8(5): 91–5. DOI: 10.17816/PED8591-95 (in Russian)
3. Burmester G.-R., Petsutto A., Ulrikhs T., Aykher A. Naglyadnaya immunologiya. [Laboratory of Knowledge]. Laboratoriya znaniy. Moskva: BINOM Publ.; 2009. (in Russian)
4. Bykov V.L. Chastnaya gistologiya cheloveka. [Private human histology]. Moskva: Sotis Publ.; 1997. (in Russian)
5. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian)
6. Karelina N.R., Sokolova I.N., Khisamutdinova A.R. Anatomiya cheloveka v grafologicheskikh strukturakh. [Anatomy of man in graphological structures]. Moskva: GOETAR-Media Publ.; 2018. (in Russian)



7. Krstich R.V. Atlas mikroskopicheskoy anatomii cheloveka. [Atlas microscopic human anatomy]. Moskva: Oniks Publ.; 2010. (in Russian)
8. Kuznetsov A.P., Gryaznykh A.V., Sazhina N.V. Fiziologiya immunnoy sistemy. [Physiology of the immune system: monograph]. monografiya. Moskva: Izdatel'stvo Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta; 2015. (in Russian)
9. Matalygina O.A. Immunnaya sistema mozga. [Immune brain system]. Zashchita i upravleniye. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(4): 21–6. (in Russian)
10. Meyl D., Brostoff Dzh., Rot D.-B., Roytt A. Immunologiya. [Immunology]. Moskva: Logosfera Publ.; 2007. (in Russian)
11. Royt A., Brostoff Dzh., Meyl D. Immunologiya. [Immunology]. Moskva: MIR Publ.; 2000. (in Russian)
12. Sapin M.R., Nikityuk D.B. Immunnaya sistema, stress i immunodefitsit. [Immune system, stress and immunodeficiency]. Moskva: Dzhangar Publ.; 2000. (in Russian)
13. Semenova N.Yu., Khoroshavina G.S. Rol' stromy limfoidnoy tkani pri normal'nom i malignizirovannom limfopoeze. [The role of stroma lymphoid tissue with normal and malignited lymphopoesee]. Uspekh i sovremennogo yestestvoznaniya. 2013; 9(3): 86–8. (in Russian)
14. Khaitov R.M. Fiziologiya immunnoy sistemy. [Physiology of the immune system]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2000; 87(8): 1060–71. (in Russian)
15. Khaitov R.M., Garib F.Yu. Immunologiya. [Immunology]. Atlas. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian)
16. Chereshev V.A., Yushkov B.G., Klinin V.G. i dr. Immunologiya. [Immunology]. Moskva: Uro RAN Publ.; 2002. (in Russian)
17. Churilov L.P., Vasil'yev A.G. Patofiziologiya immunnoy sistemy. [Pathophysiology of the immune system]. Moskva: Foliant Publ.; 2014. (in Russian)
18. Shabalov N.P. Neonatologiya. [Neonatology]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2006. (in Russian)
19. Brosman M. Outer periarterial lymphatic sheath of the human spleen. Z Mikrosk Anat Forsch. 1986; 100(7): 56–66.
20. Gaudecker B. Funtional histology of the human thymus. Anat Embriol. 1991; 183(4): 1–15.
21. Hyakawa M., Kobayashi M., Hoshino T. Reticular fibers in contact with migrating cells in paracortex of mouse lymph node. Arch Histol Jap. 1988; 51(6): 233–40.
22. Johnson L.R. Physiology of the Gastrointestinal. M.: Raven Press; 1987.
23. Kashimura M., Fujita T.A scanning electron microscopy study of human spleen: Relationship between the microcirculation and functions. Scanning Microscopy. 1987; 1(3): 841–51.
24. Liberti E.A. Contribution to the study of Hassals corpuscles in human fetusses. Z Mikrosk Anat Forsch. 1989; 100(4): 253–61.
25. Paui W.E. Fundamental Immunology. M.: Raven Press; 1898.
26. Simmons V.P. Tymic "atrophy" at puberty is a myth. Med Hypotheses. 1987; 22(9): 299–301.
27. Van Ewijk W., Brekelmans P.J.M., Jacobs R., Wiss E. Lymphoid micro-environments in the lymph node. Scanning Microscopy. 1988; 2(3): 2119–40.
28. Van Rooijen N. The "in situ" immune response in lymph nodes: areview. Anat Rec. 1987; 218(11): 359–64.
29. Yamananka N. Immunological study of tonsils. Acta Otolaryngol. 2003; 96(7): 509–16.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется только через онлайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://gpma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srcrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинписного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскаяязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perioneology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передает право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.





СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурально-го скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

