Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

№ 1 (47)

2026 г.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№1 (47)

Приглашаем принять участие в работе журнала акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, хирургов, генетиков, онкологов, урологов, анестезиологов, реаниматологов, эндокринологов, эндоскопистов и врачей других специальностей.

В журнале публикуются: оригинальные исследования; клинические лекции; дискуссионные материалы; литературные обзоры; изобретения и рационализаторские предложения; методические рекомендации; реферативные приложения; информация о съездах, конференциях, пленумах, симпозиумах, семинарах, монографиях, сборниках.

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.
Девиз нашего журнала «Здоровая мать – здоровый ребенок».
Поддерживая наш журнал, вы заботитесь о здоровье ваших детей, внуков и здоровье нации.

Наш расчетный счет:
3625004060011, филиал 200 ОАО Беларусбанк, МФО 635, УНН 300002704
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Журнал «Охрана материнства и детства». Редакция журнала «Охрана материнства и детства».

Адрес редакции:
210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Тел./факс: +375 (212) 26-10-57, 55-49-73, e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru
Электронная версия журнала доступна на: www.simurg-mp.com

Рецензируемое издание.
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.
Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Отвественность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочие сведения,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Верстка, дизайн – Т.Н. Петкевич, программист – И.Д. Ксениди.

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

Ministry of Health of the Republic of Belarus
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"
Belarusian Scientific and Practical Public Association
"Association of Obstetricians-Gynecologists and Neonatologists"

Maternity and child welfare

Peer-reviewed scientific and practical medical journal

№1 (47)

We would like to invite obstetricians-gynecologists, pediatricians, therapists, surgeons, geneticists, oncologists, urologists, anesthesiologists, resuscitators, endocrinologists, endoscopists and doctors of other specialties to take part in the work of the journal.

The journal publishes: original researches; clinical lectures; discussion materials; literary reviews; inventions and rationalization proposals; guidelines; abstract applications; information about congresses, conferences, plenums, symposiums, seminars, monographs, collections.

We would like to invite sponsors and advertisers to cooperate.
The motto of our journal is "Healthy mother – healthy child".
By supporting our journal you care about the health of your children, grandchildren and the health of the nation.

Our settlement account:
3625004060011, branch 200 of OAO Belarusbank, MFO 635, UNN 300002704
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"
Journal "Maternity and child welfare". Editorial board of the journal "Maternity and child welfare".

Editorial office address:
210602, Vitebsk, Frunze ave., 27
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"
Tel./fax: +375 (212) 26-10-57, 55-49-73, e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru
The electronic version of the journal is available at: www.simurg-mp.com

Reviewed edition.
It is included into the List of scientific publications of the Republic of Belarus for publishing the results of thesis research.
The decision of the Board of the Higher Attestation Commission dated 12.06.2009 (protocol №11/6).
The authors are responsible for the accuracy of the facts, quotations, proper names and other information, as well as for the disclosure of classified information.
The editors can publish articles in the order of discussion, without sharing the author's point of view.

Layout, design – T. N. Petkevich, programmer – I. D. Ksenidi.

© Publishing house of Vitebsk State Medical University, 2017

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Занько Сергей Николаевич, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, председатель правления Белорусского медицинского общественного объединения «Репродуктивное здоровье», Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Чуканов Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология, функциональная диагностика).

Радзинский Виктор Евсеевич, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Локшин Вячеслав Натанович, Академик НАН Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, президент Международной академии репродуктологии. Алматы, Казахстан (акушерство и гинекология, репродуктология).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Арестова Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Кемерово Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Асирян Елена Геннадьевна, доктор медицинских наук, доцент Витебск, Республика Беларусь (педиатрия).

Богдан Елена Леонидовна, заместитель Государственного секретаря Союзного государства (педиатрия).

Гутикова Людмила Витольдовна, доктор медицинских наук, профессор, Гродно, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Доронина Ольга Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Жаркин Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Жукова Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Киселева Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Кира Евгений Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Лысенко Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Можейко Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Михалевич Станислава Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Серов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, Москва Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, Астрахань, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Соловьева Алина Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Фаткуллин Ильдар Фаридович, доктор медицинских наук, профессор, Казань, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Шишко Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (педиатрия).

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА:

Лысенко О.В., профессор, доктор медицинских наук
Занько Ю.В., доцент, кандидат медицинских наук
Прусакова О.И., доцент, кандидат медицинских наук
Журавлев А.Ю., кандидат медицинских наук

EDITORS-IN-CHIEF:

Sergey Nikolayevich Zanko, Honored Scientist of the Republic of Belarus, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, chairman of Belarusian medical public association "Reproductive Health", Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Aleksey Nikolayevich Chukanov, Holder of Habilitation degree in Medicine, Rector of Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology, functional diagnostics).

Victor Evseyevich Radzinsky, Honored Scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Federal State Autonomous Educational Institution "Peoples' Friendship University of Russia", vice-president of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, president of Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS), Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Vyacheslav Natanovich Lokshin, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, president of Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, President of International Academy of Reproductology, Almaty, Kazakhstan (obstetrics and gynecology, reproductology).

EDITORIAL BOARD:

Irina Mikhailovna Arestova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Natalya Vladimirovna Artymuk, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Kemerovo, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Elena Gennadyevna Asiryan, holder of Habilitation degree in Medicine, Associate Professor, Vitebsk, Republic of Belarus (pediatrics).

Elena Leonidovna Bogdan, chairman of the Health Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, the Republic of Belarus (pediatrics).

Lyudmila Vitoldovna Gutikova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Grodno, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Olga Konstantinovna Doronina, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Nikolay Alexandrovich Zharkin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Volgograd, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Natalia Petrovna Zhukova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Natalya Ivanovna Kiseleva, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Evgeny Fedorovich Kira, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Olga Viktorovna Lysenko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Lyudmila Fedorovna Mozheyko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Stanislava Iosifovna Mikhalevich, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Vladimir Nikolayevich Serov, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Sergey Petrovich Sinchikhin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Astrakhan, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Alina Viktorovna Solovyeva, holder of Habilitation degree in Medicine, associate professor, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Ildar Faridovich Fatkullin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Kazan, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Georgy Alexandrovich Shyshko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the Republic of Belarus (pediatrics).

EXPERT GROUP:

O.V. Lysenko, professor,
holder of Habilitation degree in Medicine
Y.V. Zanko, associate professor,
holder of Doctorate degree in Medicine
O.I. Prusakova, associate professor,
holder of Doctorate degree in Medicine
A.Y. Zhuravlev, holder of Doctorate degree
in Medicine

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

7. К 80-летию со дня рождения. Памяти Новиковой Валентины Ивановны

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8. Современные тренды течения беременности, родов и состояния новорожденных у матерей с сахарным диабетом 1 типа: пятилетнее обсервационное исследование
С.А. Васильев, С.А. Виктор, И.В. Курлович, В.А. Прилуцкая (Республика Беларусь)

15. Оценка эффективности комбинированной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и витамином D женщин репродуктивного возраста с миомой матки
Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова (Республика Беларусь)

20. Предикторы сочетанной доброкачественной патологии матки в репродуктивном возрасте
Л.Ф. Можейко, К.В. Белонович (Республика Беларусь)

25. Прогнозирование риска повторных ранних репродуктивных потерь
О. К. Молчанова, О. К. Доронина, И. Н. Костин, А. Р. Исмагулова (Российская Федерация)

31. Модели прогнозирования сенсибилизации к пищевым аллергенам детей двухлетнего возраста
Н.М. Тихон, С.А. Ляликов (Республика Беларусь)

38. Анализ результатов анкетирования студентов медицинского университета по вопросам физиологии лактации и грудного вскармливания
В. А. Прилуцкая, А. В. Сапотницкий, А. А. Можаева (Республика Беларусь)

44. Влияние полиморфизмов генов COL1A1, COL3A1 и COL4A3 на реализацию нетравматической (функциональной) истмико-цервикальной недостаточности
Е. А. Мицкевич, Н. Н. Яроцкая (Республика Беларусь)

50. Синдром поликистозных яичников как фактор риска осложненного течения первой половины беременности
Н. В. Корсак, Л. М. Небышинец (Республика Беларусь)

58. Значимость психоэмоционального статуса женщин для эффективности родоиндукции
В.Н. Сидоренко, И.Г. Родцевич, В.Ю. Помилёнок, А.В. Чеботаронок (Республика Беларусь)

61. Анализ гормонального статуса у женщин с аденомиозом
М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик, В. Р. Шулика (Республика Беларусь)

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

66. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных
Г.К. Баркун, И.П. Журавлёв, Т.М. Рябова (Республика Беларусь)

70. Внеклеточные везикулы в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений: современный взгляд на проблему
И.В. Курлович, С.А. Васильев, Е.Т. Зубовская, С.А. Виктор, Т.П. Ващилина (Республика Беларусь)

76. Гиалуроновая кислота в гинекологии: возможности и перспективы (Обзор литературы)
С.А. Креер, С.И. Михалевич (Республика Беларусь)

81. Роль пролактина в репродуктивной медицине
Т.П. Ващилина, О.С. Сушкова (Республика Беларусь)

88. Недоношенность: историческая эволюция и современные технологии сохранения и развития здоровья
А.В. Симченко, И.М. Крастелева, Е.Г. Талатай, О.А. Алексей (Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

95. Преимущества комплексной ультразвуковой цервикометрии с эластографией для диагностики истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин
О.С. Кононович, Н.Г. Салогуб, П.Л. Мосько, О.В. Шапетько, Е.А. Мицкевич (Республика Беларусь)

99. Гемолитико-уремический синдром у детей: этиопатогенетические особенности и современные терапевтические стратегии
Е. Г. Асирян, Е. С. Костюкович (Республика Беларусь)

103. «Сложный пациент» в педиатрии: категории, классификации, проблемы систематизации и методологии
С. В. Ковшик, В. С. Ткаченко, Е. Г. Асирян (Республика Беларусь)

110. Патогенетические аспекты атопического дерматита у детей
А.А. Костюкович, Е.Г. Асирян, А.В. Кузьменкова, Н.Ю. Масюк, Е.Г. Косенкова (Республика Беларусь)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

114. Забрюшинный метастаз рака шейки матки, впервые обнаруженный при кесаревом сечении: клинический случай
Е.П. Ганчар, Л.В. Гутикова, В.Л. Зверко, И.И. Кузьмич, С.Н. Кутас (Республика Беларусь)

123. ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Памяти Новиковой Валентины Ивановны
(26. 05. 1946 — 19. 04. 2024)
доктора медицинских наук,
профессора кафедры педиатрии повышения квалификации и переподготовки кадров
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Валентина Ивановна Новикова родилась в г. Хотынец Орловской области в 1946 году.

С 1964 по 1970 обучалась в Витебском государственном медицинском институте.

С 1972 г. по 1974 г. продолжила образование в клинической ординатуре при кафедре педиатрии ВГМИ.

В 1978 г. В. И. Новикова успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Клеточно-опосредованные механизмы патогенеза хронической пневмонии у детей», при этом впервые установила наличие аллергических реакций клеточно-опосредованного типа на бактериальные антигены, лекарственные препараты и легочный антиген. Работала доцентом на кафедре педиатрии.

В 1985 г. В. И. Новикова блестяще защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Иммунологические основы патогенеза и лечения гнойно-септических заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста», посвященную изучению иммунного статуса у новорожденных детей.

С 1991 по 2023 годы заведующий кафедрой педиатрии повышения квалификации и переподготовки кадров Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Новикова В.И. являлась основателем научно-педагогической школы «Педиатрия». Под ее руководством защищены 3 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Профессор В.И. Новикова читала лекции, проводила занятия с врачами педиатрами, студентами лечебного, стоматологического факультетов и факультета подготовки иностранных граждан.

Валентина Ивановна неоднократно награждалась грамотами Министерства здравоохранения и Министерства образования Республики Беларусь, областного и городского исполнительных комитетов, ВГМУ, награждена Почётным знаком Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Отличник здравоохранения».

Профессор В.И. Новикова опубликовала более 300 научных и научно-педагогических работ, в том числе монографии, руководства, учебники и учебно-методические пособия, 5 патентов на изобретение. Принимала активное участие в научных, научно-методических конференциях, проходивших в Беларуси, странах ближнего и дальнего зарубежья.

Являлась членом ученого Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по аллергологии и иммунологии (Витебск). Научные интересы Валентины Ивановны охватывали приоритетные для страны направления: педиатрию, аллергологию и иммунологию.

Профессор В.И. Новикова сочетала научно-исследовательскую деятельность с практической работой, щедро и бескорыстно делясь своим опытом с молодыми коллегами. Пользовалась огромным авторитетом, уважением и глубокой симпатией среди коллег, врачей-педиатров, научных работников.

На протяжении многих лет Валентина Ивановна оказывала консультативную помощь врачам Витебской и Могилевской областей. Являлась врачом высшей квалификационной категории по педиатрии.

Валентина Ивановна всегда будет примером безграничной преданности своей профессии, милосердия и мудрости. Она обладала неуемной жизненной энергией, высокими душевными и этическими качествами.

Прекрасный Доктор, великолепный Ученый, мудрый Учитель, Человек с большим сердцем и широкой душой. Светлая память о Валентине Ивановне сохранится в наших сердцах навсегда.

Коллектив сотрудников
педиатрического факультета ВГМУ

УДК 618.3-06-053.31:616.379-008.64

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ПЯТИЛЕТНЕЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Васильев[1], С.А. Виктор[1], И.В. Курлович[1], В.А. Прилуцкая[2]
[1]ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
[2]УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
Цель. Выявить современные особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у беременных женщин с сахарным диабетом (СД) 1 типа за пятилетний период наблюдения.
Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, включавшее 15 547 женщин (из них 316 (2,0 %) с СД 1 типа), родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя» за 2021–2025 гг.
Результаты. СД 1 типа ассоциирован с акушерскими (гестационная артериальная гипертензия, p<0,001; преэклампсия, p<0,001; фетоплацентарные нарушения, p<0,001; кесарево сечение, p<0,001) и перинатальными осложнениями (фетальная макросомия, p<0,001; непропорционально развитый новорожденный, p<0,001). Тяжесть СД 1 типа ассоциирована с более высокой частотой преждевременных родов (до 81,8 %, p<0,001), преэклампсии (до 45,5 %, p<0,001) и кесарева сечения (до 100 %, p<0,001). У каждого второго новорожденного от матерей с СД 1 типа диагностировалось непропорциональное развитие (p<0,001), которое не зависело от класса СД 1 типа, что указывает на ведущую роль гликемического контроля, а не длительности заболевания или наличия сосудистых осложнений.
Заключение. Высокие шансы развития акушерских осложнений у беременных с СД 1 типа обосновывают необходимость учета данной соматической патологии как фактора, ассоциированного с критическими акушерскими состояниями.
Ключевые слова: *беременность, сахарный диабет 1 типа, преэклампсия, фетальная макросомия, физическое развитие, массо-ростовой индекс.*

MODERN TRENDS OF PREGNANCY, BIRTH, AND NEWBORN CONDITION IN MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES: A FIVE-YEAR OBSERVATIONAL STUDY

S. A. Vasilyev[1], S. A. Viktor[1], I.V. Kurlovich[1], V. A. Prylutskaya[2]
[1]State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
[2] Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
Objective: to identify the current features of the course of pregnancy, childbirth, and the condition of newborns in pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM1) over a five-year follow-up period.
Material and methods: a retrospective study was conducted including 15,547 women (of which 316 (2.0 %) had DM1), who were delivered at the Mother and Child Research and Clinical Center in 2021–2025.
Results. DM1 is associated with obstetric (gestational arterial hypertension, p<0.001; preeclampsia, p<0.001; fetoplacental disorders, p<0.001; cesarean section, p<0.001) and perinatal complications (fetal macrosomia, p<0.001; disproportionately developed newborn, p<0.001). The severity of DM1 is associated with a higher incidence of premature birth (up to 81.8 %, p<0.001), preeclampsia (up to 45.5 %, p<0.001), and cesarean section (up to 100 %, p<0.001). Every second newborn from mothers with DM1 was diagnosed with disproportionate development (p<0.001), which did not depend on the class of DM1, indicating the leading role of glycemic control rather than the duration of the disease or the presence of vascular complications.
Conclusion. The high chances of developing obstetric complications in pregnant women with DM1 justify the need to consider this somatic pathology as a risk factor for critical obstetric conditions.
Key words: *pregnancy, type 1 diabetes, preeclampsia, fetal macrosomia, body mass index.*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (далее — СД) 1 типа у беременных женщин представляет собой значимую медико-социальную проблему в акушерстве, являясь одним из значимых предикторов материнских и перинатальных осложнений [1, 2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном росте числа беремен-

Адреса для корреспонденции:
С. А. Васильев, моб. тел.: + 375 (29) 573-61-08, e-mail: laigp@medcenter.by

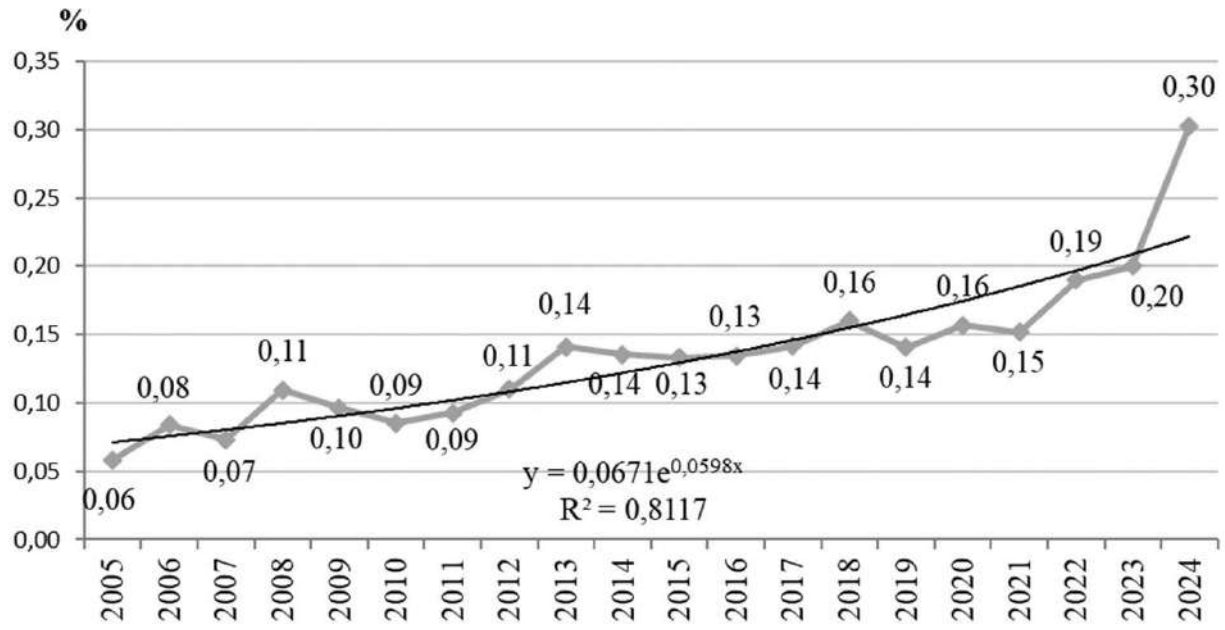

Рисунок 1. Динамика заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у беременных женщин в Республике Беларусь за 2005–2024 гг.

ных женщин с СД 1 типа за последние десятилетия: в ряде европейских стран удельный вес СД 1 типа во время беременности увеличился на 32–44 % с конца 1990-х годов [3, 4]. В Республике Беларусь с 2005 года заболеваемость СД 1 типа у беременных женщин увеличилась в 5 раз: с 0,06 % в 2005 году до 0,30 % в 2024 году **(рис. 1).**

Несмотря на достижения в контроле гликемии и ведении беременности, у данной категории пациенток сохраняется высокий риск развития преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения, а также макросомии и других осложнений у плода [5, 6]. Эпидемиологические данные, характеризующие частоту и структуру осложнений беременности при СД 1 типа в регионе, необходимы для оптимизации протоколов медицинского наблюдения и оказания специализированной помощи данной категории пациентов.

Цель исследования: выявить современные тренды течения беременности, родов и состояния новорожденных у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа за пятилетний период наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, основанное на данных записей о родах 15 547 женщин, родоразрешенных в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за период 2021–2025 гг. За анализируемый период из 15 547 родоразрешенных женщин у 316 (2,0 %) был выставлен диагноз СД 1 типа: в 2021 году — 2,1 %, в 2022 году — 2,5 %, в 2023 году — 2,0 %, в 2024 году — 1,7 %, в 2025 году — 1,9 %. В **таблице 1** представлено распределение данной категории пациентов по годам и регионам Республики Беларусь.

Таблица 1. Распределение беременных женщин с СД 1 типа, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя», по годам и регионам Республики Беларусь, абс. число (%)

Область	Период, год					
	2021–2025 n=316	2021 n=81	2022 n=76	2023 n=57	2024 n=51	2025 n=51
Брестская	64 (20,3)	20 (24,7)	12 (15,8)	12 (22,8)	11 (21,6)	8 (15,7)
Витебская	30 (9,5)	7 (8,6)	10 (13,2)	6 (10,5)	3 (5,9)	4 (7,8)
Гомельская	43 (13,6)	15 (18,5)	12 (15,8)	5 (8,8)	7 (13,7)	4 (7,8)
Гродненская	32 (10,1)	3 (3,7)	7 (9,2)	7 (12,3)	7 (13,7)	8 (15,7)
Минская	66 (20,9)	15 (18,5)	15 (19,7)	14 (24,6)	13 (25,5)	9 (17,6)
Могилевская	34 (10,8)	11 (16,6)	8 (10,5)	4 (7,0)	3 (5,9)	8 (15,7)
г. Минск	47 (14,9)	10 (12,3)	23 (15,8)	8 (14,0)	7 (13,7)	10 (19,6)

Наибольшее количество беременных с СД 1 типа, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя», проживало в Минской (20,9 %) и Брестской (20,3 %) областях и в г. Минске (14,9 %), наименьшее количество — в Витебской области (9,5 %).

Для реализации поставленной цели были сформированы группы:

- основная группа — 316 беременных женщин с СД 1 типа;
- группа сравнения — 13 487 женщин без нарушений углеводного обмена (дополнительно исключены беременные женщины с СД 2 типа и гестационным СД).

В группах исследования проведена оценка акушерского анамнеза, исходов беременности и родов и антропометрических показателей новорожденных с расчетом массо-ростового индекса (далее — МРИ) новорожденных и его центильной оценкой относительно пола и срока гестации с использованием центильных таблиц проекта INTERGROWTH-21st [7]. При значении МРИ более 90 центиля для соответствующего пола и гестационного возраста развитие новорожденного оценивалось как непропорциональное.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием программы «STATISTICA 10». При нормальном распределении признаков в группах исследования данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ); для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический непарный критерий Стьюдента (t). При распределении признаков в группах исследования отличном от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки влияния анализируемых факторов на акушерские и перинатальные исходы рассчитывали отношение шансов (далее — ОШ) и 95 % доверительный интервал (далеее — ДИ). Статистически значимыми принимали различия при p<0,05 [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные женщины групп исследования были сопоставимы по акушерскому анамнезу: по количеству беременностей (p=0,201), родов (p=0,365) и прерываний беременности (0,069). Экстракорпоральное оплодотворение (далее — ЭКО) и многоплодная беременность диагностировались в основной группе статистически значимо реже: в 4 (1,3 %, p<0,001) и 1 (0,3 %, p<0,001) случае соответственно **(табл. 2).**

Наличие СД 1 типа во время беременности ассоциировалось с:

- гипертензивными расстройствами во время беременности: хронической (9,5 %, p<0,001) и гестационной (26,3 %, p<0,001) АГ и преэклампсией (средней тяжести в 16,8 %, p<0,001 и тяжелой в 5,4 %, p<0,001);
- фетоплацентарными нарушениями (43,0 %, p<0,001);
- преждевременными родами (38,9 %, p<0,001);
- кесаревым сечением (87,0 %, p<0,001).

Таблица 2. Распределение беременных женщин с СД 1 типа с учетом акушерского анамнеза и осложнений беременности, абс. число (%)

Показатель	СД 1 типа n=316	Без нарушений углеводного обмена n=13487	p
Беременность:			
- первая	111 (35,1)	4758 (35,3)	p=0,201
- вторая	111 (35,1)	3801 (28,2)	
- третья	60 (19,0)	2386 (17,7)	
- четвертая	21 (6,7)	1263 (9,4)	
- пятая и более	13 (4,1)	1279 (9,5)	
Роды:			
- первые	150 (47,5)	6425 (47,6)	p=0,365
- вторые	124 (39,2)	4477 (33,2)	
- третьи	34 (10,8)	1813 (13,4)	
- четвертые	5 (1,6)	476 (3,5)	
- пятые и более	3 (0,9)	296 (2,2)	
Прерывания беременности	96 (30,4)	4763 (35,3)	p=0,069
ЭКО	4 (1,3)	1151 (8,5)	p<0,001
Многоплодная беременность	1 (0,3)	633 (4,7)	p<0,001
Хроническая артериальная гипертензия (далее – АГ)	30 (9,5)	540 (4,0)	p<0,001
Гестационная АГ	83 (26,3)	1095 (8,1)	p<0,001
Преэклампсия средней тяжести	53 (16,8)	278 (2,1)	p<0,001
Преэклампсия тяжелая	17 (5,4)	93 (0,7)	p<0,001
Фетоплацентарные нарушения	136 (43,0)	3437 (25,5)	p<0,001
Преждевременные роды	123 (38,9)	1684 (12,5)	p<0,001
Кесарево сечение	275 (87,0)	7046 (52,2)	p<0,001

В таблицах 3 и 4 представлены перинатальные исходы в группах исследования для женщин с одноплодной беременностью.

Срок родоразрешения при СД 1 типа был в среднем на 14 дней раньше, чем в группе сравнения: 255,5±17,34 и 269,5±19,97 дней соответственно, p<0,001. Однако антропометрические показатели новорожденных от матерей с СД 1 типа были статистически значимо выше (за исключением длины тела), чем в группе сравнения, чаще диагностировалась фетальная макросомия (более 4 000 г — в 24,1 %, p<0,001; более 4 500 г — в 6,0 %, p<0,001) и непропорциональное развитие плода (48,6 %, p<0,001).

Данные статистически значимые различия сохранялись в группах исследования среди доношенных новорожденных, в том числе с учетом пола младенца (табл. 4). При этом новорожденные мужского пола и в основной, и в группе сравнения были крупнее новорожденных женского пола: в среднем масса тела новорожденных мужского пола была выше на 243,5 г (p=0,002) при наличии у матери СД 1 типа и на 145,7 г — при отсутствии нарушений углеводного обмена (p<0,001). Выявленная тенденция к фетальной макросомии и рождению непропорционально развитых новорожденных детей отражает сложности в достижении компенсации гликемического контроля во время беременности.

Таблица 3. Гестационный возраст и антропометрические характеристики новорожденных от матерей с СД 1 типа и без нарушений углеводного обмена, абс. число (%) или M±σ

Показатель новорожденного	СД 1 типа n=315	Без нарушений углеводного обмена n=12854	p
Гестационный возраст, дни	255,5±17,34	269,5±19,97	p<0,001
Масса тела, г	3435,3±813,22	3224,6±728,22	p<0,001
Длина тела, см	51,4±4,84	51,4±4,65	p=0,810
МРИ, кг/м	6,6±1,19	6,2±1,03	p<0,001
МРИ, z-score	1,2±1,16	-0,1±0,88	p<0,001
МРИ, центиль	77,4±25,10	45,6±25,89	p<0,001
Макросомия более 4 000 г	76 (24,1)	1056 (8,2)	p<0,001
Макросомия более 4 500 г	19 (6,0)	159 (1,2)	p<0,001
Масса тела менее 2 500 г	36 (11,4)	1254 (9,8)	p=0,324
Непропорционально развитый	153 (48,6)	631 (4,9)	p<0,001

Таблица 4. Гестационный возраст и антропометрические характеристики доношенных новорожденных (с учетом гендерной принадлежности) от матерей с СД 1 типа и без нарушений углеводного обмена, абс. число (%) или M±σ

Показатель новорожденного		СД 1типа	Без нарушений углеводного обмена	p
Гестационный возраст, дни		265,1±5,21	274,9±7,42	p<0,001
Пол новорожденного:				
- мужской		101 (52,3)	5967 (51,5)	p=0,809
- женский		92 (47,7)	5630 (48,5)	
Масса тела, г	все	3725,5±550,95	3390,6±483,54	p<0,001
	мужского пола	3841,6±528,50	3461,3±473,48	p<0,001
	женского пола	3598,1±549,68	3315,6±482,83	p<0,001
	p	p=0,002	p<0,001	
Длина тела, см	все	53,2±2,60	52,6±2,39	p<0,001
	мужского пола	53,6±2,41	52,9±2,41	p<0,001
	женского пола	52,7±2,73	52,2±2,31	p=0,034
	p	p=0,019	p<0,001	
МРИ, кг/м	все	7,0±0,81	6,5±0,64	p<0,001
	мужского пола	7,1±0,77	6,5±0,64	p=0,005
	женского пола	6,8±0,81	6,4±0,62	p<0,001
	p	p=0,003	p<0,001	
МРИ, z-score	все	1,1±1,17	-0,1±0,85	p<0,001
	мужского пола	1,2±1,14	-0,1±0,86	p<0,001
	женского пола	0,9±1,17	-0,2±0,84	p<0,001
	p	p=0,057	p<0,001	
МРИ, центили	все	75,6±26,01	45,5±25,77	p<0,001
	мужского пола	79,2±25,81	46,5±25,97	p<0,001
	женского пола	71,7±25,80	44,5±25,52	p<0,001
	p	p=0,046	p<0,001	

Таблица 5. Классификация СД 1 типа при беременности (по P. White, в модификации Республики Беларусь)

Класс B	Диабет до беременности; возник в возрасте >20 лет или продолжительностью <10 лет
Класс C	Диабет до беременности; возник в возрасте 10–19 лет или длительностью 10–19 лет
Класс D	Диабет до беременности; возник в возрасте до 10 лет или длительностью более 20 лет
Класс F	Диабет до беременности; диабетическая нефропатия
Класс R	Диабет до беременности; пролиферативная ретинопатия
Класс F/R	Диабет до беременности; ретинопатия и нефропатия
Класс H	Диабет до беременности; ишемическая болезнь сердца
Класс T	Диабет до беременности; трансплантация почки

Во время беременности для оценки тяжести СД 1 типа и наличия сосудистых осложнений используется классификация по *P. White,* представленная в **таблице 5.**

На **рисунке 2** представлено распределение беременных женщин основной группы, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя», по классам СД, и проведен анализ акушерских и перинатальных осложнений с учетом тяжести СД 1 типа **(табл. 6 и 7).**

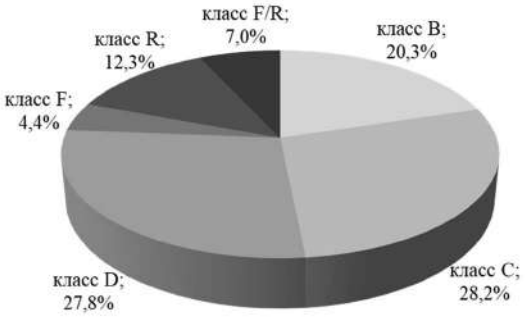

Рисунок 2. Распределение беременных с СД 1 типа по классам

С увеличением класса СД 1 типа (от B к F/R) увеличивался удельный вес хронической АГ (до 45,5 %, p<0,001), преэклампсии (до 45,5 %, p<0,001), преждевременных родов (до 81,8 %, p<0,001) и кесарева сечения (до 100 %, p<0,001). Высокая частота фетоплацентарных нарушений была характерна для всех классов СД 1 типа (p=0,307).

Гестационный возраст, как и антропометрические показатели новорожденных (масса (p<0,001) и длина (p<0,001) тела, МРИ (p<0,001)) были выше при отсутствии у беременных с СД 1 типа сосудистых осложнений (классы B, C и Д). При наличии диабетической нефропатии (классы F и F/R) статистически значимо чаще регистрировалась низкая масса тела при рождении (в 8 (57,1 % и 9 (40,9 %) случаях соответственно, p<0.001). При этом новорожденные от матерей с разными классами СД 1 типа статистически значимо не различались по центильной оценке МРИ относительно пола и срока гестации (p=0,207) и удельному весу непропорционально развитых при рождении новорожденных (p=0,615). Это свидетельствует о том, что основной вклад в пропорциональность развития плода вносит гликемический контроль во время беременности, а не анамнестические данные течения заболевания СД 1 типа и наличие сосудистых осложнений у матери.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что СД 1 типа является значимым фактором осложненного течения беременности и родов. На **рисунке 3** представлены рассчитанные ОШ (95 % ДИ) для установленных акушерских и перинатальных осложнений.

У беременных женщин с СД 1 типа выявлены высокие шансы развития преэклампсии (средней тяжести — ОШ 9,6 (95 % ДИ 7,0–13,2) и тяжелой — ОШ 8,2 (95 % ДИ 4,8–13,9)) и непропорционального развития новорожденного (ОШ 18,3 (95 % ДИ 14,5–23,1)). Анализ результатов проведенного пятилетнего обсервационного исследования подтверждает, что СД 1 типа остается тяжелой соматической патологией во время беременности с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений несмотря на внедрение современных методов мониторинга гликемии (непрерывная помповая инсулинотерапия) и улучшение прегравидарной подготовки женщин. Это диктует необходимость поиска новых эффективных предикторов и установления новых патогенетических механизмов осложненного течения беременности при данной патологии.

Таблица 6. Хроническая артериальная гипертензия и осложнения беременности у женщин с СД 1 типа с учетом класса заболевания, абс. число (%) или M±σ

Показатель	Класс СД 1 типа						p
	B	C	D	F	R	F/R	
Хроническая АГ	0	2 (2,3)	9 (10,2)	5 (35,7)	4 (10,3)	10 (45,5)	p<0,001
Гестационная АГ	17 (26,6)	21 (23,6)	22 (25,0)	2 (14,3)	14 (35,9)	7 (31,8)	p=0,599
Преэклампсия	11 (17,2)	15 (16,9)	16 (18,2)	6 (42,9)	12 (30,8)	10 (45,5)	p=0,009
Фетоплацентарные нарушения	31 (48,4)	33 (37,1)	36 (40,9)	8 (57,1)	15 (38,5)	13 (59,1)	p=0,307
Преждевременные роды	18 (28,1)	23 (25,8)	37 (42,1)	11 (78,6)	16 (41,0)	18 (81,8)	p<0,001
Кесарево сечение	44 (68,7)	76 (85,4)	80 (90,9)	14 (100)	39 (100)	22 (100)	p<0,001

Таблица 7. Гестационный возраст и антропометрические характеристики новорожденных от матерей с СД 1 типа с учетом класса СД 1 типа, абс. число (%) или M±σ

Показатель новорожденного	Класс СД 1 типа						
	B	C	D	F	R	F/R	p
Гестационный возраст, дни	263 (256–268)	263 (257–268)	259 (252–266)	243 (233–252)	259 (248–263)	251 (216–255)	p<0,001
Масса тела, г	3660 (3145–4025)	3720 (3150–4050)	3600 (3200–3940)	2495 (2100–3400)	3510 (2950–3880)	2820 (1870–3100)	p<0,001
Длина тела, см	53 (51–55)	53 (51–55)	52 (50–55)	49 (45–53)	51 (48–54)	48 (41–50)	p<0,001
МРИ, кг/м	6,9 (6,2–7,5)	7,0 (6,2–7,5)	6,8 (6,3–7,4)	5,4 (4,7–6,5)	6,8 (6,0–7,3)	5,9 (4,6–6,5)	p<0,001
МРИ, z-score	1,2 (0,0–2,1)	1,1 (0,2–2,0)	1,4 (0,6–2,0)	0,0 (–0,3–1,7)	1,4 (0,7–2,1)	0,6 (0,2–1,6)	p=0,207
МРИ, центиль	88,8 (51,2–98,2)	86,9 (57,5–97,8)	91,5 (73,9–97,7)	50,0 (38,9–95,1)	91,5 75,7–98,2)	74,0 (57,6–94,0)	p=0,207
Макросомия более 4 000 г	19 (29,7)	28 (31,5)	18 (20,7)	2 (14,3)	9 (23,1)	0	p=0,035
Макросомия более 4 500 г	6 (9,4)	6 (6,7)	5 (5,8)	1 (7,1)	1 (2,6)	0	p=0,605
Масса тела менее 2 500 г	4 (6,3)	5 (5,6)	4 (4,5)	8 (57,1)	6 (15,4)	9 (40,9)	p<0,001
Непропорционально развитый	32 (50,0)	42 (47,2)	45 (51,1)	6 (42,9)	21 (53,8)	7 (31,8)	p=0,615

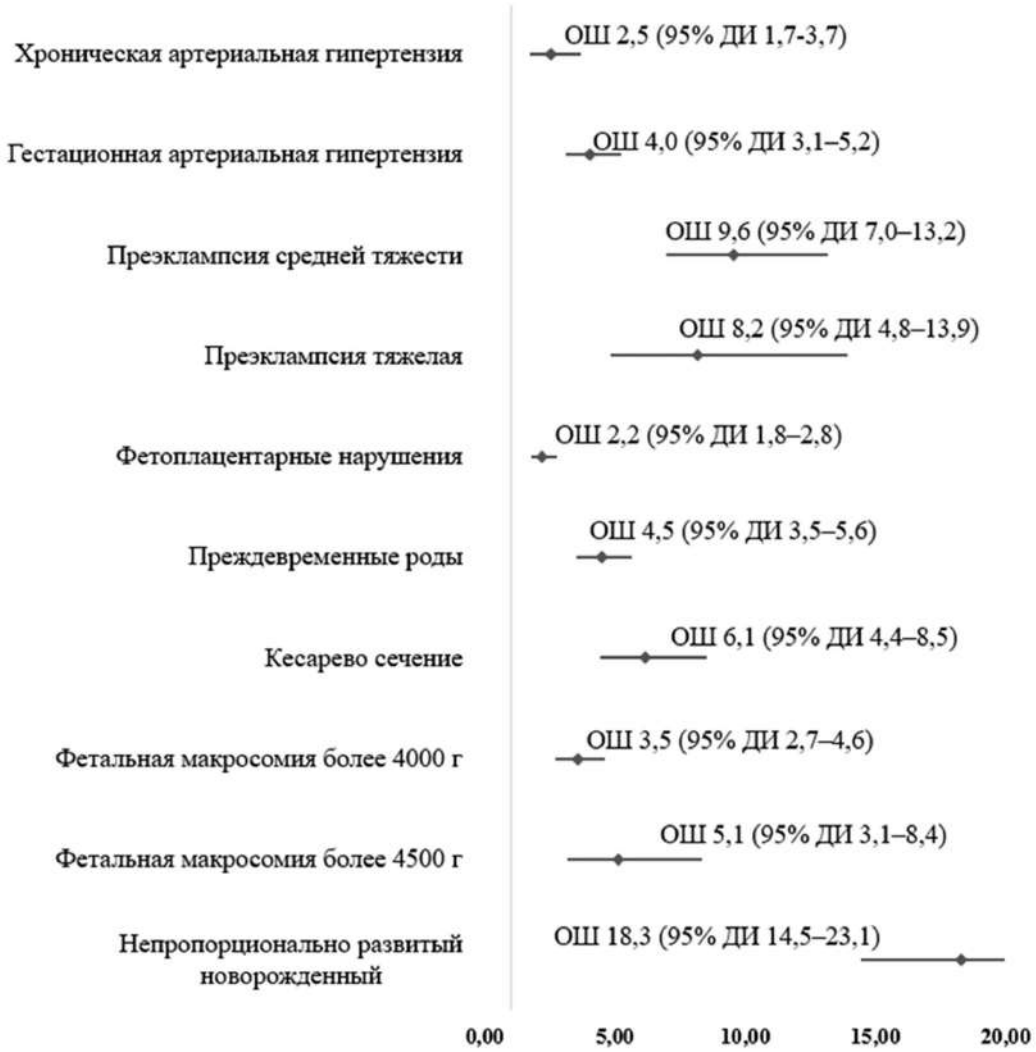

Рисунок 3. Шансы развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа

ВЫВОДЫ

1. По результатам пятилетнего обсервационного исследования (за 2021–2025 гг.) отмечена стабильно высокая доля беременных женщин с СД 1 типа (1,7–2,5%) в структуре родоразрешенных женщин в перинатальном центре IV технологического уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи. С учетом роста заболеваемости СД 1 типа среди беременных женщин в Республике Беларусь (с 0,06% в 2005 году до 0,30% в 2024 году), данная соматическая патология в акушерстве сохраняет медико-социальную значимость.

2. Установлено, что СД 1 типа ассоциирован с акушерскими (гестационная артериальная гипертензия, p<0,001; преэклампсия, p<0,001; фетоплацентарные нарушения, p<0,001; кесарево сечение, p<0,001) и перинатальными осложнениями (фетальная макросомия, p<0,001; непропорционально развитый новорожденный, p<0,001). Высокие шансы развития преэклампсии (средней тяжести — ОШ 9,6 (95% ДИ 7,0–13,2), p<0,001; тяжелой — ОШ 8,2 (95% ДИ 4,8–13,9), p<0,001) у беременных с СД 1 типа обосновывают необходимость учета данной соматической патологии как фактора риска критических акушерских состояний.

3. Несмотря на более ранний срок родоразрешения (в среднем на 14 дней, p<0,001), новорожденные от матерей с СД 1 типа имели статистически значимо большую массу тела, массо-ростовой индекс и частоту фетальной макросомии при рождении. У каждого второго новорожденного от матерей с СД 1 типа диагностировалось непропорциональное развитие (ОШ 18,29 (95% ДИ 14,46–23,14), p<0,001).

4. Тяжесть СД 1 типа (классы F, R, F/R) ассоциирована с более высокой частотой преждевременных родов (до 81,8%, p<0,001), преэклампсии (до 45,5%, p<0,001) и кесарева сечения (до 100%, p<0,001) и низкой массой тела при рождении (до 57,1%, p<0,001). Частота непропорционального развития плода не зависела от класса СД 1 типа (p=0,615), что указывает на ведущую роль гликемического контроля, а не длительности заболевания или наличия сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes–2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S321–S338. https://doi.org/10.2337/dc26-S015
2. Прогнозирование акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа. Васильев С. А., Курлович И. В., Ващилина Т. П., Прилуцкая В. А., Семенчук В. Л., Виктор С. А., Скрипленок Т. Н. / Сборник научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» выпуск 13, 2021 г. – С. 179–185.
3. Fazekas-Pongor V., Svébis M.M., Major D., et al. Trend of pregnancy outcomes in type 1 diabetes compared to control women: a register-based analysis in 1996-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1232618. Published 2023 Jul 12. doi:10.3389/fendo.2023.1232618.
4. Mackin S.T., Nelson S.M., Kerssens J.J., et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. Diabetologia. 2018; 61 (5): 1081–1088. doi:10.1007/s00125-017-4529-3.
5. Murphy H.R., Bell R., Cartwright C., et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. Diabetologia. 2017; 60 (9): 1668–1677. doi:10.1007/s00125-017-4314-3
6. Malaza N., Masete M., Adam S., Dias S., Nyawo T., Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19 (17): 10846. Published 2022 Aug 31. doi:10.3390/ijerph191710846.
7. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.intergrowth21.org.uk.
8. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 214 с.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

Поступила: 13. 02. 2026 г.

Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА И ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат
Введение: Миома матки (ММ) остается одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. Поиск высокоэффективных консервативных методов лечения, в том числе комбинированных схем, является актуальной задачей гинекологии.
Цель: Оценить эффективность комбинированной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) и витамином D у женщин репродуктивного возраста с симптомной миомой матки по сравнению с монотерапией аГнРГ.
Материалы и методы: Проведено проспективное исследование с участием 86 женщин. Основную группу составили 46 пациенток с ММ, которых рандомизировали на подгруппы: IA (n=23) получала монотерапию аГнРГ, IБ (n=23) — комбинацию аГнРГ с витамином D (4000 МЕ/сут). Группу сравнения (II группа, n=40) составили здоровые женщины. Оценивали динамику объема узлов и матки по УЗИ, уровень 25(OH)D и клиническую симптоматику до и через 6 месяцев лечения.
Результаты: У пациенток подгруппы IБ отмечено достоверно большее уменьшение объема миоматозных узлов (на 59,2 % против 40,2 % в подгруппе IA, p<0,05) и объема матки (на 36,7 % против 26,5 %, p<0,05). В группе комбинированной терапии также зафиксировано более значимое купирование тазовых болей (8,7 % против 30,4 %, p<0,05) и менорргии. Уровень 25(OH)D в подгруппе IБ достиг нормальных значений. Профиль безопасности схем лечения был сопоставим.
Заключение: Комбинация аГнРГ с витамином D является более эффективной схемой консервативной терапии симптомной миомы матки, чем монотерапия аГнРГ, обеспечивая достоверно более выраженный регресс узлов и купирование симптоматики.
Ключевые слова: *миома матки, агонисты ГнРГ, витамин D, консервативная терапия, 25-гидроксивитамин D.*

EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMBINATION THERAPY WITH GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS AND VITAMIN D IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE MYOMA

Y.V. Kukharchyk, L.V. Gutikova
Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract
Background: Uterine myoma (UM) remains one of the most common benign tumors of the female reproductive system. The search for highly effective conservative treatment methods including combination regimens is a pressing issue in gynecology.
Objective: To evaluate the efficacy of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and vitamin D in women of reproductive age with symptomatic uterine myoma compared to GnRH agonist monotherapy.
Materials and methods: A prospective study was conducted involving 86 women. The main group consisted of 46 patients with MM, who were randomized into subgroups: IA (n=23) received GnRH agonist monotherapy, IB (n=23) received a combination of GnRH agonist and vitamin D (4 000 IU/day). The comparison group (Group II, n=40) consisted of healthy women. The dynamics of node and uterine volume were assessed by ultrasound, 25(OH)D levels, and clinical symptoms before and after 6 months of treatment.
Results: Patients in subgroup IB showed a significantly greater decrease in the volume of myomatous nodes (by 59.2 % versus 40.2 % in subgroup IA, p<0.05) and uterine volume (by 36.7 % versus 26.5 %, p<0.05). The combination therapy group also demonstrated significantly greater relief of pelvic pain (8.7 % vs. 30.4 %, p<0.05) and menorrhagia. 25(OH) D levels in subgroup IB reached normal values. The safety profile of the treatment regimens was comparable.
Conclusion: The combination of GnRH agonists with vitamin D is a more effective conservative treatment for symptomatic uterine fibroids than GnRH agonists alone, providing significantly greater fibroid regression and symptom relief.
Key words: *uterine fibroids, GnRH agonists, vitamin D, conservative therapy, 25-hydroxyvitamin D.*

Адреса для корреспонденций:
Ю. В. Кухарчик, моб. тел.: +375 (29) 788-66-17, e-mail: juliakukharchik@mail.ru,
Л. В. Гутикова, моб. тел.: +375(29) 362-18-88, e-mail: klam4@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, являясь самой распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы. Согласно данным мировой статистики, ее распространенность среди женщин репродуктивного возраста достигает 20–40 %, а в пременопаузальном периоде этот показатель увеличивается до 70–80 % [1, 2, 3, 4, 6].

Высокая социально-медицинская значимость заболевания обусловлена его прямым негативным влиянием на качество жизни пациенток. Клинические проявления ММ, такие как менометроррагии, приводящие к хронической постгеморрагической анемии, упорные тазовые боли, симптомы сдавления смежных органов и нарушение репродуктивной функции формируют стойкую мультисистемную патологию [5, 7].

Современный арсенал методов лечения ММ чрезвычайно широк и варьируется от выжидательной тактики и различных видов консервативной терапии до радикальных хирургических вмешательств. Однако поиск оптимальных органосохраняющих методик, позволяющих добиться стойкого регресса опухоли и купирования симптоматики с минимальными побочными эффектами, остается приоритетным направлением научных исследований. В настоящее время среди медикаментозных средств, используемых для консервативного лечения ММ, особое место занимают агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), которые индуцируют состояние обратимого медикаментозного «гипогонадизма», что приводит к значительному уменьшению объема миоматозных узлов [5, 6, 11].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает роль витамина D в патогенезе миомы матки. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что дефицит витамина D является независимым фактором риска развития и роста лейомиомы, а его добавление оказывает антипролиферативное и проапоптотическое действие на гладкомышечные клетки опухоли [8, 9, 16]. В связи с этим, комбинированное применение аГнРГ и витамина D представляется высокоперспективным патогенетически обоснованным подходом, потенциально позволяющим повысить эффективность стандартной терапии.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости монотерапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и их комбинации с витамином D у женщин репродуктивного возраста с симптомной миомой матки в течение шестимесячного курса лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включено 86 женщин репродуктивного возраста (от 25 до 42 лет). Критериями включения в основную группу были: репродуктивный возраст, наличие ультразвукового подтверждения симптомной ММ с размерами доминантного узла от 2 до 5 см, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие атипичных изменений эндометрия, другие объемные образования придатков матки, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, прием гормональных препаратов в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию. В основную группу (I группа) вошли 46 пациенток, соответствующих критериям. Группу сравнения (II группа) составили 40 условно здоровых пациенток того же возраста, у которых при проведении трансвагинального УЗИ не было выявлено патологии матки и придатков, обратившихся для планового профилактического осмотра. Всем пациенткам основной группы назначалась терапия аГнРГ (трипторелин) в стандартной дозе 3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев. Пациентки основной группы методом случайной выборки были разделены на две подгруппы: подгруппа IA (n=23): получала монотерапию аГнРГ; подгруппа IБ (n=23): получала комбинированную терапию аГнРГ + витамин D (холекальциферол) в дозе 4 000 МЕ ежедневно на протяжении всего курса лечения.

Обследование всех участниц исследования включало: сбор полного анамнеза, общий и гинекологический осмотр, забор крови для общеклинического и биохимического анализов, а также определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием набора реагентов для иммуноферментного анализа *Human 25-Dihydroxy vitamin D ELISA Kit* в соответствии с инструкцией производителя. Забор венозной крови производился утром натощак. После подготовки образцов проводили количественное определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе *Sunrise TECAN* в течение 10 минут. Затем обрабатывались полученные данные, выводились средние показатели уровня 25(OH) D. Интерпретация результатов: дефицит — <20 нг/мл; недостаточность — 21– 29 нг/мл; норма — ≥30 нг/мл.

Всем пациенткам проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате экспертного класса с использованием объемного датчика. При УЗИ оценивались линейные размеры матки (длина, толщина, ширина), объем матки рассчитывался по формуле эллипсоида (0,523×длина×толщина×ширина), а также количество, локализация и объем доминантного миоматозного узла (по формуле 0,523×длина×толщина×ширина). Все измерения были выполнены до начала лечения и через 6 месяцев после его начала.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica

10.0. Для оценки достоверности различий между количественными показателями применяли t-критерий Стьюдента для независимых и парных выборок, для качественных показателей — критерий χ^2. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно все группы наблюдения были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам: средний возраст, индекс массы тела, паритет беременности и родов, гормональный статус.

Все 46 пациенток основной группы с верифицированной ММ предъявляли активные жалобы, требовавшие медицинского вмешательства. Так, 100 % пациенток основной группы жаловались на обильные и/или продолжительные менструальные кровотечения. У 38 женщин (82,6 %) это приводило к развитию клинически значимой анемии (снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л), что сопровождалось жалобами на слабость, утомляемость, головокружение. Хронические тазовые боли различной интенсивности, носящие тянущий или ноющий характер, отмечали 39 из 46 пациенток (84,8 %). Дисфункцию смежных органов мы зарегистрировали у 15 пациенток (32,6 %) с субсерозной и интерстициальной локализацией узлов значительного размера, которые предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание или затруднения при опорожнении кишечника, обусловленные давлением миоматозных узлов на мочевой пузырь или прямую кишку. В исследуемой выборке не было пациенток с бессимптомным течением ММ, что соответствовало критериям включения (симптомная миома). В группе сравнения (40 женщин) значимых гинекологических жалоб выявлено не было.

Средний исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток основной группы составил 17,6±6,3 мл, что было достоверно ниже, чем у пациенток группы сравнения (22,9±9,3 нг/мл, p=0,019). Оценка динамики объема миоматозных узлов через 6 месяцев терапии представлена в **таблице 1.**

Как видно из данных таблицы 1, в обеих подгруппах отмечалось достоверное уменьшение объема миоматозных узлов после проведенного курса терапии. Однако в подгруппе IБ, получавшей комбинированную терапию аГнРГ с витамином D, редукция объема узла была статистически значимо более выраженной по сравнению с подгруппой IA, получавшей только аГнРГ. Так, уменьшение объема доминантного узла в подгруппе IБ составило 59,2 % против 40,2 % в подгруппе IA (p<0,05).

Динамика размеров матки отражена в **таблице 2.**

По данным таблицы 2, аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении уменьшения объема матки: в подгруппе IБ редукция составила 36,7 %, что было достоверно выше, чем в подгруппе IA (26,5 %, p<0,05). Параллельно с этим, в подгруппе IБ был зафиксирован достоверный рост уровня 25(OH)D в сыворотке крови до 38,5±5,2 нг/мл, в то время как в подгруппе IA его уровень оставался без значимых изменений (19,8±4,1 нг/мл).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике основных симптомов заболевания, что отражено в **таблице 3.**

Анализ данных таблицы 3 демонстрирует, что в обеих подгруппах достигнута значимая положительная динамика в купировании основных симптомов заболевания. Однако в подгруппе IБ эффективность терапии была существенно выше. Так, частота меноррагии через 6 месяцев снизилась до 4,3 % по сравнению с 17,4 % в подгруппе IA. Еще более выраженные различия наблюдались в отношении тазовых болей: в подгруппе IБ их частота снизилась до 8,7 %, что статистически значимо лучше результата в подгруппе IA (30,4 %, p<0,05). Что касается переносимости терапии, то частота характерных для аГнРГ побочных эффектов,

Таблица 1. Динамика объема доминантного миоматозного узла через 6 месяцев терапии (M±m)

Группа	Объем доминантного узла, мм³		
	До лечения	Через 6 мес	% редукции
Подгруппа IA (аГнРГ, n=23)	48,36 ± 5,7	28,9 ± 3,8*	40,2 %
Подгруппа IБ (аГнРГ + витамин D, n=23)	47,8 ± 5,1	19,5 ± 2,9*#	59,2 %

* статистически значимые различия (p<0,05) по сравнению с исходными данными внутри группы
\# статистически значимые различия (p<0,05) между подгруппами IA и IБ после лечения

Таблица 2. Динамика объема матки через 6 месяцев терапии (M±m)

Группа	Объем доминантного узла, мм³		
	До лечения	Через 6 мес	% редукции
Подгруппа IA (аГнРГ, n=23)	161,5 ± 14,1	118,7 ± 11,3*	26,5 %
Подгруппа IБ (аГнРГ + витамин D, n=23)	159,8 ± 13,5	101,2 ± 9,6*#	36,7 %

* статистически значимые различия (p<0,05) по сравнению с исходными данными внутри группы
\# статистически значимые различия (p<0,05) между подгруппами IA и IБ после лечения

Таблица 3. Динамика клинических симптомов через 6 месяцев терапии (абс. число, %)

Симптом	Подгруппа IA (аГнРГ, n=23)		Подгруппа IБ (аГнРГ + витамин D, n=23)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Меноррагия	23 (100 %)	4 (17,4 %)*	23 (100 %)	1 (4,3 %)*
Тазовые боли	19 (82,6 %)	7 (30,4 %)*	20 (87,0 %)	2 (8,7 %)*#

* статистически значимые различия (p<0,05) по сравнению с исходными данными внутри группы
\# статистически значимые различия (p<0,05) между подгруппами IA и IБ после лечения

связанных с гипоэстрогенией (таких как приливы жара, потливость, сухость слизистых влагалища), была сопоставимой в обеих подгруппах и не потребовала отмены лечения ни в одном из случаев. Не зафиксировано также нежелательных явлений, связанных с приемом витамина D.

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность агонистов ГнРГ в лечении симптомной ММ. Полученные нами результаты, демонстрирующие редукцию объема миоматозных узлов на 40,2 % после 6-месячного курса терапии, полностью согласуются с данными крупных международных исследований. Мета-анализ, проведенный *Lethaby A. et al.* (2017), показал, что среднее уменьшение объема матки под влиянием аГнРГ составляет от 35 до 65 % в зависимости от продолжительности лечения и исходных характеристик опухоли [12]. Аналогичные данные были получены и в работе *Donnez J. et al.* (2012), где терапия аГнРГ приводила к уменьшению объема миомы на 36–46 % в течение 6 месяцев [13, 14].

Однако ключевым выводом нашей работы является установление синергического эффекта при комбинации аГнРГ с витамином D. Преимущество комбинированной терапии было статистически значимым и клинически весомым: редукция объема узлов в подгруппе IБ достигла 59,2 %, что почти на 20 % превысило результаты монотерапии. Этот факт находит подтверждение в современных фундаментальных и клинических исследованиях. Так, в экспериментальной работе *Sharan C. et al.* (2011) было показано, что кальцитриол (активная форма витамина D) подавляет пролиферацию клеток лейомиомы и индуцирует их апоптоз через модуляцию путей клеточного цикла [15]. Более того, в пилотном клиническом исследовании, проведенном *Brakta S. et al.* (2015), было продемонстрировано, что добавление высоких доз витамина D к стандартной терапии способствует более выраженному уменьшению объема миоматозных узлов по сравнению с плацебо [16].

Важным аспектом нашего исследования явилась коррекция исходного дефицита витамина D у пациенток основной группы. Полученные данные согласуются с результатами исследования *Paffoni A. et al.* (2013), которые выявили достоверно более низкие уровни 25(OH)D у женщин с ММ по сравнению со здоровыми женщинами [17]. Это подтверждает гипотезу о том, что дефицит витамина D может быть модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования лейомиомы.

Наблюдаемое в нашем исследовании более выраженное снижение интенсивности тазовых болей в группе комбинированной терапии также заслуживает отдельного внимания. Помимо прямого влияния на регресс узлов, витамин D обладает доказанными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, модулируя выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-6 [18]. Это может косвенно способствовать купированию болевого синдрома, связанного с воспалительным компонентом в патогенезе миомы.

Следует отметить, что комбинированная терапия не привела к увеличению частоты или выраженности побочных эффектов, характерных для аГнРГ. Это делает предложенную схему не только более эффективной, но и безопасной, что крайне важно для долгосрочного соблюдения режима лечения пациентками.

Ограничением нашего исследования является относительно небольшой размер выборки и продолжительность наблюдения, ограниченная 6 месяцами. Для подтверждения полученных данных и оценки отдаленных результатов, включая частоту рецидивов после отмены терапии, необходимы более масштабные рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения.

Проведенное исследование наглядно демонстрирует высокую клиническую эффективность аГнРГ в качестве консервативной терапии симптомной ММ у женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты полностью согласуются с данными многочисленных рандомизированных исследований, подтверждающих роль аГнРГ как «золотого стандарта» медикаментозного лечения, направленного на регресс миоматозных узлов [12, 14, 20]. Однако ключевым выводом нашей работы является установление факта, что комбинация аГнРГ с витамином D обладает статистически значимыми и клинически весомыми преимуществами перед монотерапией аГнРГ. Добавление холекальциферола в дозе 4 000 МЕ ежедневно к стандартной схеме инъекций аГнРГ способствовало достоверно более значимому уменьшению объема миоматозных узлов (59,2 % против 40,2 %) и объема матки в целом. Этот синергический эффект, по-видимому, имеет глубокое патогенетическое обоснование. Если аГнРГ действуют преимущественно системно, создавая состояние гипоэстрогении, то витамин D оказывает прямое антипролиферативное действие на клетки лейомиомы, модулируя локальные пути передачи сигналов, ингибируя синтез экстрацеллюлярного матрикса и стиму-

лируя апоптоз [15, 17]. Кроме того, выявленное более выраженное снижение интенсивности и частоты тазовых болей в группе комбинированной терапии может быть связано не только с большим уменьшением объема узлов, но и с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами витамина D [18, 19]. Важно отметить, что комбинированный режим не привел к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов, характерных для аГнРГ, и характеризовался хорошей переносимостью.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона в течение 6 месяцев является эффективным методом лечения симптомной ММ, приводя к достоверному уменьшению объема миоматозных узлов на 40,2 % и значительному регрессу клинической симптоматики.
2. Комбинированная терапия аГнРГ и витамином D статистически значимо превосходит монотерапию аГнРГ по степени редукции объема доминантного миоматозного узла (59,2 % против 40,2 %, p<0,05) и объема матки в целом (36,7 % против 26,5 %, p<0,05).
3. Применение комбинированной терапии аГнРГ и витамина D способствует более выраженному купированию клинических симптомов, в частности, приводит к достоверно более значимому снижению частоты тазовых болей по сравнению с монотерапией (8,7 % против 30,4 %, p<0,05).
4. Комбинированная схема лечения аГнРГ и витамином D демонстрирует благоприятный профиль безопасности и не ассоциирована с увеличением частоты нежелательных явлений.
5. Включение витамина D в схему консервативной терапии ММ у женщин репродуктивного возраста является патогенетически обоснованным и высокоэффективным подходом, позволяющим существенно повысить эффективность стандартного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124 (10). – P. 1501–1512. – doi: 10.1111/1471-0528.14640.
2. Stewart, E. A. Uterine fibroids / E. A. Stewart // Lancet. – 2001. – Vol. 357 (9252). – P. 293–298. – doi: 10.1016/S0140-6736(00)03622-9.
3. Parker, W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 87 (4). – P. 725–736. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.093.
4. Flake, G. P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review / G. P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // Environ Health Perspect. – 2003. – Vol. 111 (8). – P. 1037–1054. – doi: 10.1289/ehp.5787.
5. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369 (14). – P. 1344–1355. – doi: 10.1056/NEJMra1209993.
6. Giuliani, E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E. E. Marsh // Int J Gynaecol Obstet. – 2020. – Vol. 149 (1). – P. 3–9. – doi: 10.1002/ijgo.13102.
7. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma / M. S. Islam, O. Protic, P. Stortoni [et al.] // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100 (1). – P. 178–193. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007.
8. Vitamin D and the risk of uterine fibroids / D. D. Baird, M. C. Hill, J. M. Schectman [et al.] // Epidemiology. – 2013. – Vol. 24 (3). – P. 447–453. – doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0.
9. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study / M. Sabry, S. K. Halder, A. S. Allah [et al.] // Int J Womens Health. – 2013. – Vol. 5. – P. 93–100. – doi: 10.2147/IJWH.S38800.
10. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata / L. A. Wise, E. A. Ruiz-Narvaez, J. R. Palmer [et al.] // Am J Epidemiol. – 2012. – Vol. 176 (12). – P. 1159–1168. – doi: 10.1093/aje/kws276.
11. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States / E. R. Cardozo, A. D. Clark, N. K. Banks [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206 (3). – P. 211.e1-9. – doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.002.
12. Lethaby, A. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 11. – CD000547. – doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
13. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future/J. Donnez, M.M. Dolmans//Hum Reprod Update. –2016.–Vol. 22 (6).–P. 665–686.–doi:10.1093/humupd/dmw023.
14. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T. F. Tatarchuk, P. Bouchard [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366 (5). – P. 409–420. – doi: 10.1056/NEJMoa1103182.
15. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase / C. Sharan, S. K. Halder, C. Thota [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95 (1). – P. 247–253. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1041.
16. Role of vitamin D in uterine fibroid biology / S. Brakta, J. S. Diamond, A. Al-Hendy [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 104 (3). –мР. 698–706. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.
17. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas / A. Paffoni, E. Somigliana, P. Vigano [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98 (8). – P. E1374-E1378. – doi: 10.1210/jc.2013-1777.
18. Influence of Vitamin D and Transforming Growth Factor β3 Serum Concentrations, Obesity, and Family History on the Risk for Uterine Fibroids / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, A. Słabuszewska-Jóźwiak [et al.] // Fertil Steril. – 2016. – Vol. 106 (7). – P. 1787–1792. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007.
19. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2012. – Vol. 165 (2). – P. 156–164. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
20. Current Clinical Trends in the Management of Uterine fibroids / G. S. Sohn, S. Cho, Y. M. Kim [et al.] // Obstet Gynecol Sci. – 2018. – Vol. 61 (5). – P. 543–558. – doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192.

Поступила: 29. 12. 2025 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618.14-007:340.613

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕДИКТОРЫ СОЧЕТАННОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Л.Ф. Можейко, К.В. Белонович
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
Доброкачественные пролиферативные заболевания матки, такие как лейомиома, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия характеризуются высокой распространенностью и склонностью к сочетанию, что обусловлено общностью этиологических факторов и патогенетических механизмов. Сочетание патологий приводит к тяжелому клиническому течению заболевания, увеличению числа оперативных вмешательств и значительному снижению фертильности, что определяет актуальность поиска предикторов развития сочетанной доброкачественной патологии матки.
Цель исследования. Провести сравнительный анализ факторов риска и клинико-анамнестических особенностей у пациентов репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки, перенесших органосохраняющие оперативные вмешательства.
Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 118 пациентов репродуктивного возраста. Основную группу составили 46 женщин с морфологически подтвержденной сочетанной патологией матки (лейомиома, аденомиоз, гиперплазия или полип эндометрия). В контрольную группу вошли 72 женщины с изолированной лейомиомой матки. Проведен анализ клинико-анамнестических данных, результатов ультразвукового исследования и патоморфологических заключений.
Результаты. Установлено, что у женщин с сочетанной доброкачественной патологией матки чаще, чем в группе сравнения, встречались такие факторы, как избыточная масса тела и ожирение (20,8 % против 12,7 %), патология щитовидной железы (30,6 % против 6,5 %), воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (19,6 % против 6,9 %), а также внутриматочные вмешательства (47,2 % против 26,0 %). В основной группе также наблюдалась более высокая частота отягощенной наследственности (30,6 % против 15,2 %) и первичного бесплодия (41,3 % против 23,6 %). Клинически сочетанная доброкачественная патология матки характеризовалась более тяжелым течением: преобладали обильные менструации (67 %), выраженная дисменорея (58,6 %) и анемия (30,6 %). При ультразвуковом исследовании у таких пациентов чаще выявлялись субмукозные узлы (54,3 %) и множественная миома (49,7 %). При гистерорезектоскопии в основной группе наиболее частым вариантом сочетанной патологии матки оказалась лейомиома в сочетании с аденомиозом и полипом эндометрия (81 %), при этом преобладали полипы железистого типа (51,3 %).
Заключение. Сочетанная доброкачественная патология матки формируется на неблагоприятном преморбидном фоне. Выявленные факторы (патология щитовидной железы, ожирение, ВЗОМТ, внутриматочные вмешательства) являются значимыми предикторами развития сочетанной патологии. Их учет необходим для разработки персонализированных программ обследования и лечения таких пациентов с целью сохранения репродуктивного здоровья молодых женщин.
Ключевые слова: *лейомиома, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия, сочетанная патология, факторы риска, предикторы.*

PREDICTORS OF COMBINED BENIGN UTERINE PATHOLOGY IN REPRODUCTIVE AGE

L.F. Mozheiko, K.V. Belonovich
Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
Benign proliferative diseases of the uterus, such as leiomyoma, adenomyosis, and endometrial hyperplastic processes, are characterized by high prevalence and a tendency to combine due to common etiological factors and pathogenetic mechanisms. The combination of pathologies leads to a severe clinical course of the disease, an increase in the number of surgical interventions and a significant decrease in fertility, which determines the urgency of searching for predictors of the development of combined benign uterine pathology.
The purpose of the study. To conduct a comparative analysis of risk factors and clinical and anamnestic features in patients of reproductive age with combined benign uterine pathology who underwent organ-preserving surgical interventions.
Materials and methods. A retrospective study was conducted that included 118 patients of reproductive age. The main group consisted of 46 women with morphologically confirmed combined uterine pathology (leiomyoma, adenomyosis, hyperplasia or

endometrial polyp). The control group included 72 women with isolated uterine leiomyoma. The analysis of clinical and anamnestic data, ultrasound examination results and pathomorphological conclusions was carried out.

Results. It was found that women with combined benign uterine pathology were more likely than those in the comparison group to have factors such as overweight and obesity (20.8 % versus 12.7 %), thyroid pathology (30.6 % versus 6.5 %), and a history of pelvic inflammatory diseases (19.6 % versus 6.9 %), as well as intrauterine interventions (47.2 % vs. 26.0 %). In the main group, there was also a higher incidence of aggravated heredity (30.6 % versus 15.2 %) and primary infertility (41.3 % versus 23.6 %). Clinically combined benign uterine pathology was characterized by a more severe course: heavy menstruation (67%), severe dysmenorrhea (58.6 %) and anemia (30,6 %) prevailed. Ultrasound examination of these patients revealed submucous nodules (54.3 %) and multiple fibroids (49.7 %) more often. During hysteroresectoscopy in the main group, leiomyoma in combination with adenomyosis and endometrial polyp turned out to be the most common variant of combined uterine pathology (81 %), while glandular polyps prevailed (51.3 %).

Conclusion. Combined benign uterine pathology is formed on an unfavorable premorbid background. The identified factors (thyroid pathology, obesity, IBD, intrauterine interventions) are significant predictors of the development of combined pathology. Their consideration is necessary for the development of personalized examination and treatment programs for such patients in order to preserve the reproductive health of young women.

Key words: *leiomyoma, adenomyosis, endometrial hyperplastic processes, combined pathology, risk factors, predictors.*

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные пролиферативные заболевания матки, такие как лейомиома, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия представляют собой одну из актуальных проблем современной гинекологии. Актуальность обусловлена не только высокой распространенностью указанной патологии, но и ее частым сочетанием. Согласно данным исследований, сочетание миомы матки и аденомиоза наблюдается у 35–80 % пациенток, при этом гиперплазия эндометрия развивается в 30–76,8 % случаев [1, 10]. Высокая коморбидность доброкачественной сочетанной патологии матки обусловлена общностью этиологических факторов и патогенетических механизмов, включающих гормональный дисбаланс, хроническое воспаление, нарушения апоптоза, ангиогенеза и иммунного гомеостаза [1, 6].

В исследовании *Azizova M.* (2024) указано, что наиболее частым вариантом сочетания является диффузный аденомиоз с интрамуральным расположением миоматозных узлов, который наблюдался у 60,4 % пациенток [11]. При этом множественные миоматозные узлы в сочетании с аденомиозом наблюдались значительно чаще, чем при изолированной лейомиоме — у 54,7 % женщин [11].

Патогенетические механизмы сочетанной доброкачественной патологии матки продолжают активно изучаться. Установлено, что у пациенток с сочетанным поражением эндо- и миометрия наблюдается низкая экспрессия рецепторов прогестерона (PgR), которая имеет сильную отрицательную корреляцию с патологическими изменениями в зоне эндометриально-миометриального перехода [10]. Так, *Vannuccini S. et al.* (2017) указывают на ключевую роль хронического воспаления, нарушений нейроангиогенеза и тканевой инвазии [7]. Результаты транскриптомного анализа, проведенного *Zhai J. et al.* (2022), свидетельствуют, что при аденомиозе в эндометрии активируются процессы воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и деградации коллагена, что создает условия для миграции клеток и инвазии эндометрия в миометрий [12]. Кроме того, хроническое воспаление способствует росту миоматозных узлов, поскольку измененная микросреда миометрия становится благоприятной для пролиферации гладкомышечных клеток [12]. *Zhai J.* (2022) в своих работах описывает дисрегуляцию сигнального пути пролактина как в эутопическом эндометрии, так и в миометрии у женщин с аденомиозом, что открывает новые перспективы для терапии [12].

Особую значимость проблема сочетанной доброкачественной патологии матки приобретает у женщин репродуктивного возраста. По данным последних проведенных исследований, внутриматочная патология, включая субмукозную лейомиому и гиперплазию эндометрия, имеет доказанную связь с бесплодием [2]. При сочетании миомы с аденомиозом риск нарушения фертильности возрастает многократно, что связано не только с деформацией полости матки, но и с изменением рецептивности эндометрия ввиду локального воспаления [8, 9].

Диагностика сочетанной патологии матки представляет определенные сложности. Нередко при ультразвуковом исследовании узловая форма аденомиоза может быть принята за лейомиому, поскольку аденомиома выглядит как объемное образование, сходное с миоматозным узлом [9]. В сложных диагностических случаях требуется проведение МРТ, что позволяет более точно дифференцировать эти состояния и оценить распространенность патологического процесса [9, 10]. Несомненно, патоморфологические исследования имеют решающее значение для подтверждения пролиферативной активности узлов и оценки риска малигнизации [12].

Клиническая картина сочетанной патологии матки характеризуется более выраженной тяжестью в сравнении с изолированными формами. Отмечено, что при сочетании аденомиоза и миомы болевой синдром и аномальные маточные кровотечения (АМК) более выражены, чем при каждом заболевании в отдельности [8]. При лейомиоме АМК чаще преобладают над

болевым синдромом, тогда как при аденомиозе болевой синдром доминирует [8, 9]. В случаях сочетания указанной патологии пациенты нередко испытывают как выраженный болевой синдром (дисменорея, диспареуния), так и обильные менструальные кровотечения, что быстро приводит к анемизации и снижению качества жизни [1, 7, 10].

Несмотря на обилие данных по отдельным нозологиям, вопрос о специфических факторах риска, предрасполагающих именно к сочетанным доброкачественным заболеваниям матки, изучен недостаточно. Особый интерес в научном и практическом плане представляет эта патология у молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, перенесших органосохраняющие операции [15]. Высокий риск рецидивирования и прогрессирования сочетанной патологии в репродуктивном возрасте диктует необходимость выделения предикторов неблагоприятного течения заболевания для разработки персонализированных программ для дальнейшего ведения таких пациентов [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ факторов риска и клинико-анамнестических особенностей у пациентов репродуктивного возраста при сочетанной доброкачественной патологии, перенесших органосохраняющие оперативные вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет» проведено ретроспективное исследование, в которое включены 118 женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки, которым были выполнены органосохраняющие операции на матке: консервативная миомэктомия (лапаротомическим или лапароскопическим доступом) или гистерорезектоскопия.

Критериями включения в исследование явились: фертильный возраст (от 25 до 45 лет), наличие сочетанной патологии матки (лейомиома, аденомиоз, полип эндометрия или гиперплазия эндометрия), верифицированной морфологически.

Все пациентки были распределены на две группы: в основную группу включены 46 женщин с диагнозом «лейомиома матки» (D25), «аденомиоз» (N80.0), «полип тела матки» (N84.0), «железистая гиперплазия эндометрия (N85.0). В контрольную группу вошли 72 женщины с гистологически подтвержденной изолированной лейомиомой матки.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Для сравнения количественных показателей использован t-критерий Стьюдента, для качественных — критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ возрастного состава не выявил статистически значимых различий между группами (средний возраст в основной группе составил 38,5±3,7 лет, в контрольной — 39,4±4,1 лет).

При анализе сопутствующей патологии отмечено, что избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м^2) и ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) наблюдались у 20,8 % пациенток основной группы и у 12,7 % контрольной группы ($p<0,05$). Патология щитовидной железы выявлена у 30,6 % (n=14) обследованных женщин 1-ой группы и лишь у 6,5 % (n=5) женщин 2-ой группы ($p<0,01$). В структуре тиреоидной патологии преобладал субклинический гипотиреоз, диагностированный у 13,9 % пациентов в основной группе и у 4,3 % — в контрольной группе. Также в обеих группах наблюдался достаточно высокий уровень доброкачественной патологии молочной железы: 18,2 и 18,1 % в первой и второй группах соответственно.

Особый интерес представлял анализ данных акушерского анамнеза и перенесенных внутриматочных вмешательств. У пациенток основной группы достоверно чаще наблюдались отягощающие факторы со стороны органов репродуктивной системы. Так, внутриматочные вмешательства, включая медицинские аборты и выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности или неполного самопроизвольного выкидыша, встречались почти в 2 раза чаще у женщин основной группы: 47,2 % (n=22) против 26,0 % (n=14) в контрольной группе женщин.

Обращает на себя внимание высокая частота первичного бесплодия у пациентов основной группы. Отсутствие беременностей и родов в анамнезе зафиксировано у 41,3 % женщин с сочетанной патологией и у 23,6 % в контрольной группе ($p<0,05$). Полученные данные подтверждают исследования других авторов о негативном влиянии сочетанной патологии матки на фертильность [15, 16].

Оценивая перенесенную гинекологическую патологию, нами отмечено, что у пациентов основной группы значительно чаще диагностировали воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — 19,6 % против 6,9 % ($p<0,05$).

Анализ наследственного фактора показал, что отягощенная наследственность по сочетанной патологии матки у родственниц первой линии встречалась у женщин основной группы в два раза чаще, чем в контрольной группе (30,6 % против 15,2 %; $p<0,01$).

Оценивая жалобы до проведения органосохраняющих оперативных вмешательств, отмечено, что при сочетанной патологии достоверно чаще пациенты предъявляли жалобы на обильные и длительные менструации — 67 % против 44,2 % в контрольной группе. Выраженная дисменорея наблюдалась также в 2,5 раза чаще у женщин основной группы в сравнении с паци-

ентами контрольной (58,6 % против 20,5 %). Анемия легкой и средней степени тяжести при поступлении диагностирована у 30,6 % пациенток с сочетанной патологией и у 20 % — с изолированной леймиомой.

При оценке локализации миоматозных узлов по данным ультразвукового исследования выявлены межгрупповые различия. Так, в основной группе чаще встречались субмукозные узлы — у 54,3 % (n=25) пациенток против 26,4 % (n=19) в контрольной группе (p<0,05). Вместе с тем известно, что субмукозная локализация узлов, деформирующих полость матки, является независимым фактором риска нарушений репродуктивной функции и часто сочетается с гиперпластическими процессами эндометрия [1, 11]. Интерстициальные узлы с центрипетальным ростом встречались у 87,3 % пациентов 1-ой группы и у 86,1 % во 2-ой группе, а субсерозные узлы — у 56,5 % в группе женщин с сочетанной патологией против 48,6 % — в контрольной. Множественная миома (наличие 3 и более узлов) диагностирована у 49,7 % пациентов основной группы и в 2 раза реже у женщин контрольной группы — 24,4 %.

По данным гистерорезектоскопии у 37 (81 %) женщин основной группы выявлена леймиома в сочетании с аденомиозом и полипом эндометрия, у 9 (19 %) — лейомиома в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия. Согласно патоморфологическому заключению железистый тип полипа диагностирован у 51,3 % женщин, железисто-фиброзный —у 40,5 %, фиброзный —у 8,2 % женщины. При сочетании миомы матки с аденомиозом и гиперплазией эндометрия во всех 19 % случаев выявлена железистая гиперплазия без атипии.

В составе комплексного противовоспалительного лечения сочетанной патологии матки у 34 (74 %) пациентов назначался селективный нестероидный противовоспалительный препарат эторикоксиб (Эторисан) внутрь в дозе 60 мг в сутки в течение 5 дней в сочетании с интерфероном альфа-2b с антиоксидантами витаминами С и Е (Виферон) в дозе 3 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. Селективное ингибирование ЦОГ-2 Эторисаном эффективно купировало болевой синдром, подавляя пролиферацию и ангиогенез. Свечи Виферон восстанавливают локальный и системный иммунитет, обладают противовирусной и антипролиферативной активностью. Применение указанных лекарственных средств в составе комплексной терапии на этапе подготовки к хирургическому лечению позволяет воздействовать на ключевые звенья патогенеза, улучшая клинические проявления сочетанной доброкачественной патологии матки у женщин репродуктивного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает гипотезу о том, что сочетанная патология матки формируется на неблагоприятном преморбидном фоне. Выявленная нами более высокая частота ожирения и избыточной массы тела в основной группе женщин согласуется с современными представлениями о роли жировой ткани как источника внегонадной продукции эстрогенов, создающих благоприятный фон для пролиферации как миометрия, так и эндометрия [1, 6]. Высокая частота патологии щитовидной железы, особенно субклинического гипотиреоза, при сочетанной доброкачественной патологии матки убеждает в том, что дисфункция щитовидной железы оказывает модулирующее влияние на функцию яичников и метаболизм стероидов. Доказано, что гипотиреоз может приводить к относительной гиперэстрогении за счет снижения метаболической активности печени и нарушения выведения эстрогенов, что создает благоприятный фон для развития пролиферативных процессов в матке [11].

Роль хронического воспаления как триггера патологического процесса также находит подтверждение в нашем исследовании, так как частота ВЗОМТ в анамнезе у пациенток с сочетанной патологией была значительно выше [15]. Хроническое воспаление сопровождается локальным повышением уровня провоспалительных цитокинов и факторов роста (VEGF), что способствует ангиогенезу и поддержанию роста гетеротопий эндометрия при аденомиозе в сочетании с лейомиомой [1, 7]. При этом воспалительная микросреда в эндометрии и миометрии является ключевым фактором в развитии и прогрессировании аденомиоза.

Согласно данным собственных исследований высокую частоту перенесенных внутриматочных вмешательств у пациентов основной группы необходимо рассматривать как повреждающий фактор, нарушающий целостность базального слоя эндометрия и миометрия, что приводит к развитию аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия. Наши данные согласуются с исследованиями других авторов о высокой частоте рецидивов сочетанной доброкачественной патологии матки с необходимостью проведения своевременного и тщательного эндоскопического контроля [3].

Выявленное преобладание субмукозных узлов и узлов с центрипетальным ростом в основной группе женщин объясняет высокую частоту нарушений репродуктивной функции и отягощенного акушерского анамнеза при сочетанной патологии матки. Субмукозная миома, деформирующая полость матки, создает механическое препятствие для имплантации, нарушает локальный кровоток, способствуя развитию хронического воспаления эндометрия, что в сочетании с аденомиозом повышает риск бесплодия и невынашивания беременности. Структура гиперпластических процессов в основной группе женщин с преобладанием полипов эндометрия подтверждает результаты исследований о том, что полипы эндометрия являются наиболее частой внутриматочной патологией при бесплодии у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать выявленные факторы (патология щито-

видной железы, ожирение, воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочные вмешательства и др.) как предикторы возможного развития сочетанной доброкачественной патологии матки, что необходимо учитывать при разработке персонализированных программ обследования, лечения и реабилитации таких пациентов для оптимизации тактики ведения, сохранения фертильности и репродуктивного здоровья молодых женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. Fertil Steril. 2017; 108 (3): 416–425.
2. Saleem Z. Association of Endometrial Pathologies with Infertility and malignant potential in Pre and Postmenopausal Women-A systematic review. Br J Radiol. 2026.
3. Tolstanova G. Hysteroscopic estimation of the repeated combined pathology of uterus. PAR. 2024; 4 (1): 89–95.
4. Shukurov FI, Ayupova FM. The Role of Reproductive Surgery in Diagnostics and Treatment of Combined Pathologies in Women with Infertility Caused by Benign Structural Changes of Ovaries. Published by Scientific & Academic Publishing; 2019.
5. Clinical and morphological features of combined hyperplastic diseases of the uterus against the background of adenomyosis. DOAJ. 2020.
6. Lomakina I, Rozhkovska N, Sytnikova V, Syviy S. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13 (5): 169–182.
7. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online. 2017; 35 (5): 592–601.
8. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 143 (3): 393–408.
9. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. Obstet Gynecol. 2022; 140 (6).
10. Krentel H, De Wilde RL. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse – A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2022.
11. Azizova M. Pathomorphological and clinical characteristics of the uterus in combined adenomyosis and myoma. Georgian Med News. 2024; (355): 123–127.
12. Zhai J, Li S, Sen S, et al. Transcriptomic analysis supports collective endometrial cell migration in the pathogenesis of adenomyosis. Reprod Biomed Online. 2022; 45 (3).
13. Atlanta Fibroid Center. Adenomyosis vs Fibroids: Know the Signs & Take Back Control. 2025.
14. Santharam M, Preethi Sekar, Karthikeyan TM, Sharanya Kandaswamy. Histopathological Spectrum of Hysterectomy Specimens in Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Retrospective Cross-Sectional Study. National Board of Examinations Journal. 2025; 3 (1).
15. Можейко Л.Ф., Белонович К.В. Сочетанная пролиферативная патология матки у женщин репродуктивного возраста. Репродуктивное здоровье Восточная Европа, 2025; 15 (3): 280–287
16. Yaramareddy S, Sardena SK, Bhukya NKN, Menavath TRN. Fertility sparing treatment in an infertile patient with severe adenomyosis and a uterine fibroid: a case report. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2023;12 (5): 1510–1512.

Поступила: 14. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОВТОРНЫХ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

О. К. Молчанова, О. К. Доронина, И. Н. Костин, А. Р. Исмагулова
Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Реферат
Актуальность. Самопроизвольное прерывание беременности — одно из самых распространенных осложнений. Невынашивание беременности на ранних сроках наблюдается в 10–25 % случаях всех клинически подтвержденных беременностей. Изучение маркеров прогнозирования ранних репродуктивных потерь является приоритетной задачей ученых во всем мире.
Цель исследования — изучить новые маркеры прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь (гликоделина А и микро-РНК) и разработать прогностическую модель для определения вероятности повторных репродуктивных потерь.
Материалы и методы. Исследован уровень экспрессии четырех микро-РНК (miR-23a, miR-34a, miR-141a, miR-125b) в гравидарно измененном эндометрии и уровень гликоделина А в гравидарно измененном эндометрии и в менструальной крови через 6 месяцев после прерывания беременности у 63 пациенток с одной репродуктивной потерей и у 63 пациенток с привычным невынашиванием беременности. Для изучения новых лабораторных маркеров ранних репродуктивных потерь использовался дизайн STROBE «случай-контроль».
Заключение. На основании изученных факторов риска репродуктивных потерь разработана прогностическая модель для определения вероятности повторных репродуктивных потерь в зависимости от следующих показателей: возраст старше 35 лет, повышение уровня глюкозы в крови, железодефицитная анемия, гипотиреоз, ВЗОМТ в анамнезе. Впервые выполнено исследование гликоделина А у пациенток как во время прерывания беременности в гравидарно измененном эндометрии, так и в менструальной крови через 6 месяцев после прерывания беременности. Вероятность привычного невынашивания возрастала в 2,79 раза при уровне гликоделина А в менструальной крови 14 740 нг/мл и ниже (ОШ=2,79; 95 % ДИ 1,25–6,26). Результаты исследования экспрессии микро-РНК также подтверждают возможность определения miR-23a в эндометрии в качестве маркера прогнозирования ранних репродуктивных потерь. Доказано, что снижение профилей экспрессии miR-23a -0,38 (Q_1–Q_3: -0,34– -0,41, p=0,002) повышает риск ранних репродуктивных потерь в 5,8 раз (ОШ=5,84; 95 % ДИ: 2,64–12,90, p<0,001).
Ключевые слова: *ранние репродуктивные потери, невынашивание беременности, рецептивность эндо*метрия, экспрессия генов, микро-РНК, гликоделин А.

PREDICTING THE RISK OF REPEATED EARLY REPRODUCTIVE LOSS

O.K Molchanova., O.K. Doronina, I.N. Kostin, A.R. Ismagulova
Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia "

Abstract
Background. Spontaneous termination of pregnancy is one of the most common complications. Early miscarriage occurs in 10–25 % of all clinically confirmed pregnancies. Studying markers for predicting early pregnancy losses is a priority for scientists worldwide.
The aim of the study was to investigate new markers for predicting the risk of early pregnancy losses (glycodelin A and micro-RNA) and develop a predictive model to determine the likelihood of recurrent pregnancy losses.
Material and methods. The expression level of four microRNAs (miR-23a, miR-34a, miR-141a, miR-125b) in the gravidar endometrium and the level of glycodelin A in the pregnancy-altered endometrium and in menstrual blood 6 months after termination of pregnancy were studied in 63 patients with one pregnancy loss and 63 patients with recurrent pregnancy losses. The STROBE "case-control" design was used to study new laboratory markers of early reproductive losses.

Адреса для корреспонденции:
О. К. Молчанова, e-mail: olgamolchanova1994@yandex.ru, И. Н. Костин, e-mail: bigbee62@mail.ru,
О.К. Доронина, e-mail: olga-kulaga@yandex.ru, А. Р. Исмагулова, e-mail: alina.book@yandex.ru

Conclusion. Based on the studied risk factors for pregnancy losses, a prognostic model has been developed to determine the likelihood of reccurent pregnancy losses depending on the following indicators: age over 35 years, increased blood glucose levels, iron deficiency anemia, hypothyroidism, and a history of PIDs. For the first time, glycodelin A was studied in patients both during termination of pregnancy in the pregnancy-altered endometrium and in menstrual blood 6 months after termination of pregnancy. The probability of reccurent pregnancy loss increased 2.79–fold with the level of glycodelin A in menstrual blood of 14 740 ng/ml or lower (OR=2.79; 95 % CI 1.25–6.26). The results of the study of micro-RNA expression also confirm the possibility of determining miR-23a in the endometrium as a marker for predicting early pregnancy losses. It has been proven that a decrease in miR-23a expression profiles -0.38 (Q_1–Q_3: -0.34– -0.41, p=0.002) increases the risk of early reproductive losses by 5.8 times (OR=5.84; 95 % CI: 2.64 –12,90, p<0,001).

Key words: *early pregnancy losses, miscarriage, endometrial receptivity, gene expression, micro-RNA, glycodelin A.*

ВВЕДЕНИЕ

Самопроизвольное прерывание беременности — одно из самых распространенных осложнений. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность. В структуре ранних потерь — треть приходится на срок до 8 недель [1, 2, 3]. Невынашивание беременности на ранних сроках наблюдается в 10–25 % случаях всех клинически подтвержденных беременностей, при этом у 25 % женщин в течение жизни произошел хотя бы один выкидыш [2]. Доказано, что 60 % беременностей элиминируются в период одного менструального цикла, 10% клинически регистрируемых — самопроизвольные выкидыши и только 30 % — заканчиваются рождением ребенка [4, 5]. Повышению частоты ранних репродуктивных потерь способствует раннее начало половой жизни, широкое распространение инфекций, передающихся половым путем, аборты и внематочные беременности в анамнезе, аномалии органов репродуктивной системы. Однако ни один из вышеперечисленных факторов в отдельности не объясняет частоты возникновения данных заболеваний, так как причина, как правило, многофакторная. На ранних сроках беременности могут возникнуть две ключевые причины остановки ее развития. Первая причина связана с состоянием эмбриона, включающим врожденные дефекты, хромосомные мутации и генетические отклонения. Вторая — обусловлена состоянием эндометрия, в частности, наличием инфекционно-воспалительных процессов, которые могут быть вызваны персистирующими микроорганизмами, а также гормональными, иммунологическими и тромбофилическими нарушениями. Изучение маркеров прогнозирования ранних репродуктивных потерь является приоритетной задачей ученых во всем мире [3, 4, 5, 6, 7].

Одним из основных белков репродуктивной системы человека является гликоделин. Наиболее изученная изоформа — гликоделин А, который секретируется децидуальным железистым эпителием, и в процессе беременности накапливается в амниотической жидкости и материнской сыворотке. Уровень гликоделина А служит маркером секреторной трансформации эндометрия, так как имеет возможность обладать разнонаправленными биологическими эффектами, в частности, модулирует эндокринную функцию и дифференцировку клеток трофобласта и обладает мощной иммуносупрессорной активностью, подавляя иммунный ответ матери на эмбрион [8, 9, 10]. Установлено, что гликоделин стимулирует продукцию сосудистого фактора роста, что необходимо для ангиогенеза и нормальной плацентации и отражает функциональное состояние эндометрия. Некоторые авторы считают, что его определение целесообразно использовать также в диагностике хронического эндометрита. Однако точные референтные значения уровня гликоделина А в сыворотке крови и менструальной крови в доступных литературных источниках отсутствуют [11, 12].

Дискуссионным и относительно новым направлением для научного поиска патогенеза ранних репродуктивных потерь является исследование эпигенетических процессов регуляции с помощью микро-РНК. Подсчитано, что микро-РНК контролируют экспрессию 60 % белок-кодирующих генов у млекопитающих, в то время как в организме человека вырабатывается более 1 000 микро-РНК, регулирующих, по меньшей мере, треть всех белок-кодирующих генов. Несмотря на полученные результаты исследований зарубежных авторов, точного ответа на вопрос о влиянии экспрессии микро-РНК на развитие ранних репродуктивных потерь нет, данные разобщены и не систематизированы [13, 14].

Высокая частота ранних репродуктивных потерь и отсутствие тенденции к снижению, противоречивость результатов исследований, отсутствие маркеров доклинической диагностики и методов прогнозирования определило выбор темы, цели и задач исследования. Разработка высокоинформативных методов прогнозирования ранних потерь беременности, расчет персонифицированной оценки риска невынашивания беременности позволят снизить неблагоприятные исходы и будут способствовать улучшению репродуктивного здоровья женщин.

Цель исследования — изучить новые маркеры прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь (гликоделина А и микро-РНК) и разработать прогностическую модель для определения вероятности повторных репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2021–2023 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с кур-

сом перинатологии Медицинского Института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы и одобрено этическим комитетом Медицинского Института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. Для изучения новых лабораторных маркеров ранних репродуктивных потерь использовался дизайн STROBE «случай-контроль». Изучаемая когорта женщин была разделена на две группы. Для построения математической модели прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь были выбраны 200 пациенток: 137 пациенток с одной и 63 пациентки с двумя и более ранними репродуктивным потерями в анамнезе. Из 200 пациенток с помощью метода псевдорандомизации были выбраны 63 пациентки с двумя и более ранними репродуктивным потерями в анамнезе — «случаи» и 63 пациентки с одной репродуктивной потерей — «контроль».

Критерии включения: репродуктивный возраст пациенток (18–45 лет); информированное добровольное согласие на включение в исследование и все необходимые лечебно-диагностические мероприятия; верифицированный диагноз «Внутриутробная гибель плода (эмбриона) (О02.1)»; верифицированный диагноз «Самопроизвольный выкидыш (О03)». Контрольную группу составили пациентки с верифицированным диагнозом «Медицинский аборт (О04)».

Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний; заболевания в стадии декомпенсации; врожденные пороки развития органов малого таза; системные заболевания соединительной ткани, беременность, наступившая в циклах ВРТ; заболевания мужской репродуктивной системы партнера.

Молекулярно-генетическое исследование микро-РНК гравидарно измененного эндометрия было выполнено методом количественной оценки qRT-PCR (микро-РНК-23a, микро-РНК-34a, микро-РНК-141, микро-РНК-125b), с рассчетом относительной экспресии с помощью метода 2^-ΔΔCt. Также ИФА гравидарно измененного эндометрия во время вакуум-аспирации при неразвивающейся беременности и самопроизвольновым выкидыше было выполнено 63 пациенткам с одной репродуктивной потерей и 63 с двумя и более репродуктивными потерями в анамнезе. Также у пациенток обеих групп был выполнен ИФА менструальной крови через 6 месяцев после прерывания беременности.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA® 12.0 фирмы StatSoft® Inc. (США) и SPSS 28.0.1 (США). Сравнение групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна. Различия показателей считали значимыми при $p<0,05$. Для определения наилучших значений параметров для оценки исхода с помощью показателей чувствительности и специфичности применяли анализ ROC-кривых, разделяющее значение количественного признака в точке *cut-off* определялось по наивысшему значению индекса Юдена. При создании модели, демонстрирующей вероятность повторной репродуктивной потери, использовали метод логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки с привычным невынашиванием были достоверно старше, чем пациентки с одной репродуктивной потерей в анамнезе. Медиана возраста пациенток с репродуктивными потерями составила 36 лет, с одной репродуктивной потерей в анамнезе — 34 года (p=0,008). В группе с привычным невынашиванием было достоверно больше пациенток в возрасте 35 лет и старше, в отличие от группы пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе (p=0,003). Полученные данные представлены на **рис. 1.** Риски повторных репродуктивных потерь у пациенток в возрасте 35 лет и старше были в 2,1 раза выше, по сравнению с женщинами младше 35 лет, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,16; 95 % ДИ: 1,06–4,40).

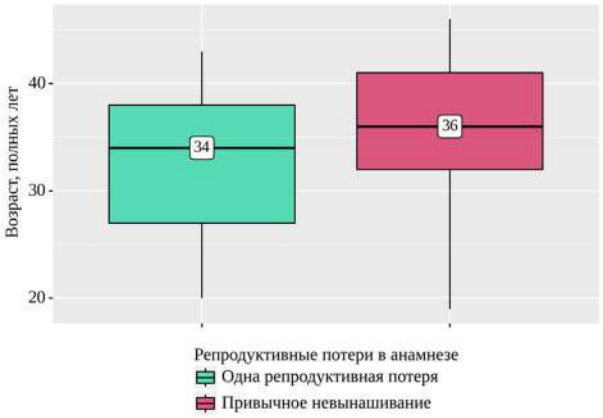

Рисунок 1. Возраст женщин в зависимости от количества репродуктивных потерь

У пациенток с привычным невынашиванием медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24,0 кг/м^2, в отличие от пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе, у которых ИМТ составила 22,9 кг/м^2 (p=0,001). Избыточная масса тела и ожирение наблюдались у 42,9 % пациенток с двумя и более репродуктивными потерями и у 11,1 % у пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе (p= 0,001). Полученные данные представлены на **рис. 2.** Риски повторных репродуктивных потерь у пациенток с избыточной массой тела и ожирением были в 6,0 раз выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=6,00; 95 % ДИ: 2,36–15,21).

При анализе уровня глюкозы крови в исследуемых группах были установлены существенные различия. Уровень глюкозы в крови был достоверно выше в группе с привычным невынашиванием и составлял в среднем 5,3 ммоль/л в отличие от группы с одной репродуктивной потерей в анамнезе, в которой уро-

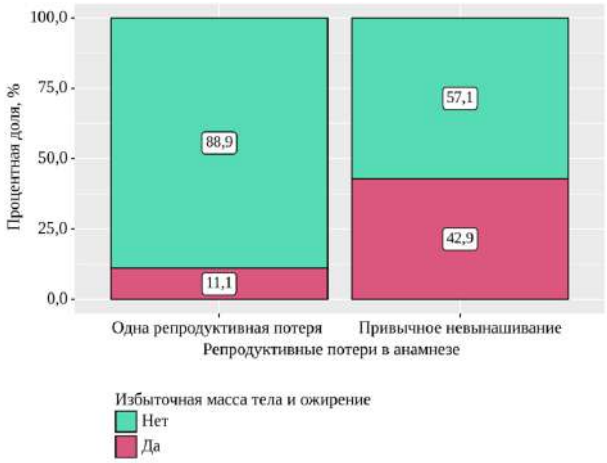

Рисунок 2. Распределение избыточной массы тела и ожирения у пациенток исследуемых групп

вень глюкозы был 4,8 ммоль/л (p=0,001). Полученные данные представлены на **рис. 3.**

Статистически значимые различия в нашем исследовании были выявлены также в уровне гемоглобина в крови пациенток исследуемых групп. Достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдалось у пациенток с привычным невынашиванием (Me) 120 г/л [Q_1–Q_3; 110,0–129,5], в отличие от группы с одной репродуктивной потерей в анамнезе (Me) 125 г/л) [Q_1–Q_3; 115–131,5] (p=0,048). У пациенток с привычным невынашиванием достоверно чаще наблюдалась анемия в анамнезе (p=0,007). Риски повторных репродуктивных потерь у пациенток с анемией в анамнезе были в 2,9 раз выше по сравнению с пациентками без анемии, различия шансов были статистически значимыми (ОШ: 2,98; 95 % ДИ: 1,33–6,67).

В структуре экстрагенитальной заболеваемости гипотиреоз до беременности значительно чаще диагностировался у пациенток с привычным невынашиванием беременности (p=0,04). Вероятность следующей репродуктивной потери при наличии гипотиреоза

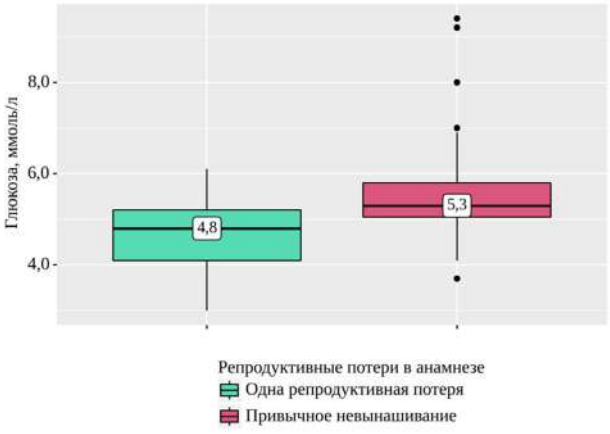

Рисунок 3. Уровень глюкозы в зависимости от количества репродуктивных потерь

была выше в 4,7 раза по сравнению с пациентками без этого фактора риска, и различия были статистически значимыми (ОШ=4,77; 95 % ДИ 2,23–10,3).

Достоверно чаще у пациенток с привычным невынашиванием были воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (77,4 %) в отличие от пациенток с одной репродуктивной потерей (8,7 %) (p= 0,001). Риски повторных репродуктивных потерь при наличии воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе были выше в 7,9 раза по сравнению с пациентками без них, различия шансов были статистически значимыми (ОШ: 7,92; 95 % ДИ: 3,507–17,888).

Было выявлено значительное статистическое снижение уровня гликоделина А (Me=4000 нг/мл) в группе с привычным невынашиванием по сравнению с группой пациенток с одной репродуктивной потерей (Me=8 200) (p=0,042). Снижение морфофункциональной полноценности гравидарно подобного эндометрия ассоциировано со снижением в нем уровней гликоделина А, регистрируемых также и через 6 месяцев после ранних репродуктивных потерь в менструальной крови (статистически значимое снижение в 2,5–3 раза в сравнении с контрольной группой). Вероятность привычного невынашивания возрастала в 2,79 раза при уровне гликоделина А в менструальной крови 14 740 нг/мл и ниже (ОШ=2,79; 95 % ДИ 1,25–6,26). Полученные данные подтверждают значимость гликоделина А как лабораторного маркера, позволяющего углубить оценку морфофункциональной полноценности эндометрия на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с ранними репродуктивными потерями — неразвивающейся беременностью и самопроизвольным выкидышем. Согласно результатам нашего исследования, прогнозирование риска повторных случаев репродуктивных потерь может осуществляться также на основании изменения профилей экспрессии микро-РНК в гравидарно измененном эндометрии: у пациенток с повторными репродуктивными потерями уровни экспрессии miR-23a снижены в 10 раз (p=0,045), miR-34a — в 7 раз (p=0,038). Доказано, что снижение профилей экспрессии miR-23a -0,38 (Q_1–Q_3: -0,34–-0,41, p=0,002) повышает риск ранних репродуктивных потерь в 5,8 раз (ОШ=5,84; 95 % ДИ: 2,64–12,90, p<0,001). Поэтому следует считать снижение профилей экспрессии микро-РНК (miR-23a и miR-34a) транскриптомным молекулярно-генетическим статистически значимым предиктором нарушений рецептивности гравидарно подобного эндометрия при ранних репродуктивных потерях. Анализ профилей экспрессии miR-141 и miR-125a не показал их диагностической значимости в прогнозировании повторных ранних репродуктивных потерь (p>0,05).

На основании изученных факторов риска репродуктивных потерь разработана прогностическая модель для определения вероятности повторных репродуктивных потерь в зависимости от следующих показателей:

– Возраст женщины старше 35 лет (ОШ=2,16; 95 % ДИ: 1,06–4,40), p=0,003;

– Избыточный вес и ожирение (ОШ=6,00; 95% ДИ: 2,36 – 15,21);

– Повышение уровня глюкозы 5,3 ммоль/л и выше (p=0,001);

– Хроническая железодефицитная анемия (ОШ: 2,98; 95% ДИ: 1,33–6,67), p=0,007;

– Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (ОШ: 7,92; 95 % ДИ: 3,507–17,888), p=0,001;

– Гипотиреоз (ОШ=4,77; 95 % ДИ: 2,228–10,226), p=0,001;

– Гликоделин А≤14740 нг/мл в менструальной крови (ОШ=2,79; 95 % ДИ: 1,248–6,262), p=0,035;

– Экспрессия микроРНК-23a-0,38 и ниже в биоптате эндометрия (ОШ=5,84; 95 % ДИ: 2,64–12,90), p=0,001.

По результатам бинарного логистического регрессионного анализа была построена достоверная модель для прогноза риска повторных репродуктивных потерь (χ^2=40,1; p=0,00012) на основании изученных факторов риска. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 82,5 %, соответственно. Точность составила 85,7 % **(Рис. 4).**

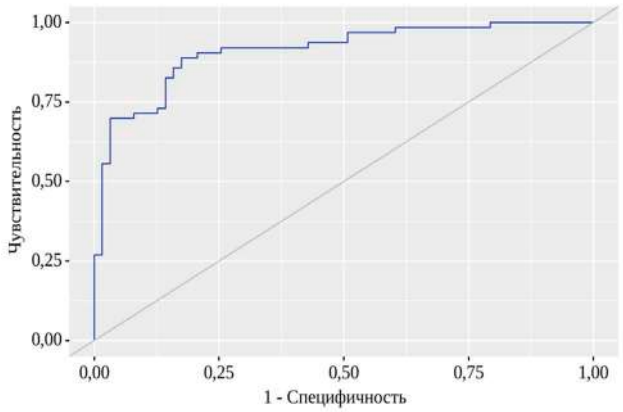

Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности привычного невынашивания от значения логистической функции P

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало взаимосвязь выявленных патогенетических механизмов. В основе патогенеза ранних репродуктивных потерь лежат эпигенетические факторы — возраст, избыточный вес и ожирение, гипергликемия, железодефицитная анемия, гипотиреоз, ВЗОМТ, а также протеомные и молекулярно-генетические изменения, такие как как снижение секреции гликоделина А децидуальным железистым эпителием и снижение уровня экспрессии микро-РНК miR-23a и miR-34a, обусловливающие сосудистую дисфункцию спиральных артерий (ишемия, тромбоз, кровоизлияния) в сочетании с морфофункциональными нарушениями первой волны инвазии цитотрофобласта в 6–8 недель гестации [8, 9, 10].

Исследование *J. Guo et al.* (2023) предположили, что снижение уровня гликоделина А может происходить у женщин с высоким риском выкидыша, что связано с недостаточной продукцией прогестерона [15]. Другие исследователи Посисеева Л. В. и др. (2020) также отмечают, что низкое содержание гликоделина А указывает на уменьшение секреции прогестерона в эндометрии, но на основании исследований не сыворотки крови, а эндометрия, что согласуется также с данными нашего исследования [8]. Однако ни один из авторов не определяет пороговое значение уровня гликоделина А, при котором повышается риск ранних репродуктивных потерь. Учитывая то, что в литературе последних лет имеются противоречивые сведения об уровнях гликоделина А в норме и при нарушениях имплантации, мы впервые выполнили исследование указанного белка у обследованных женщин как во время прерывания беременности в гравидарно подобном эндометрии, так и в менструальной крови через 6 месяцев после прерывания беременности. Выявленный маркер ранних репродуктивных потерь подтверждает их связь с развитием эндотелиальных нарушений и морфофункциональной недостаточности эндометрия.

Ранее группы ученых, такие как *M. Tutunfroush et al.* (2021), исследовали miR-23a исключительно в материнской плазме и обнаружили значительное снижение ее экспрессии у пациенток с привычным невынашиванием. Эти данные объясняют влияние miR-23a и ее роль в патогенезе повторных ранних репродуктивных потерь [16]. Наши результаты также подтверждают возможность определения miR-23a в эндометрии в качестве маркера прогнозирования ранних репродуктивных потерь. Несмотря на ограниченное количество проведенных исследований, уже можно утверждать, что miR-23a и miR-34a являются транскриптомными молекулярно-генетическими статистически значимыми предикторами нарушений рецептивности гравидарно подобного эндометрия при ранних репродуктивных потерях.

При выявлении двух и более значимых предикторов риска репродуктивных потерь (возраст старше 35 лет, повышение уровня глюкозы в крови, железодефицитная анемия, гипотиреоз, ВЗОМТ) необходимо выполнить исследование уровня гликоделина А в менструальной крови с последующей оценкой индивидуального риска репродуктивных потерь, согласно прогностической модели риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что тактика ведения пациенток, предусматривающая персонифицированную оценку риска повторных неудач беременности, для расширения возможностей современных профилактических мероприятий на этапе реабилитации после репродуктив-

ных потерь является наиболее обоснованной в проблеме невынашивания беременности. Пациенткам в группе высокого риска репродуктивных потерь показан комплекс реабилитационных мероприятий, лечение и профилактика железодефицитной анемии, лечение гипотиреоза, модификация образа жизни, коррекция гликемии, что позволит улучшить репродуктивный прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцева З. С., Люманова Э. Ю. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике ранних репродуктивных потерь. Вятский медицинский вестник №1 (69). 2021.
2. Devall A. et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021 – № 4.
3. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022 / R. Bender Atik [et al.] // Human Reproduction Open. – 2023. – Vol. 2023. – № 1. – P. hoad002.
4. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022) / B. Toth [et al.] // Geburtshilfe Und Frauenheilkunde. – 2023. – Vol. 83. – № 1. – P. 49–78.
5. Bortoletto P. et al. Miscarriage syndrome: linking early pregnancy loss to obstetric and age-related disorders // EBioMedicine. – 2022. – T. 81.
6. Munir A. et al. Recurrent Miscarriages in Advance Maternal Age (>35 Years) // Pakistan Journal of Medical & Health Sciences. – 2022. – T. 16. – № 02. – C. 247–247.
7. Sun H. et al. Advanced age–a critical risk factor for recurrent miscarriage // Global Health & Medicine. – 2023. – T. 5. – № 5. – C. 316–318.
8. Посисеева Л. В., Герасимов А. М., Петрова У. Л. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее //Problemy Reproduktsii. – 2020. – T. 26. – № 3. – C. 11–22
9. Dixit A. Glycodelin regulates the numbers and function of peripheral natural killer cells / A. Dixit, A.A. Karande // Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – Vol. 137. – P. 102625.
10. Löb S. Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodelin A (GdA) / S. Löb, A. Vattai, C. Kuhn // Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 143. – P. 103267.
11. Лызикова Ю. А. Определение α2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия как маркера хронического эндометрита / Ю. А. Лызикова // Медицинские новости. – 2021. – № 2 (317). – С. 80–82.
12. Timiadis T. Clinical Aspects of Embryo Implantation // ARIS• TOTLE UNIVERSITY OF THESSALONIKI, Tessaloniki, Greece. – 2022.
13. Bahia W. et al. Identification of genes and miRNA associated with idiopathic recurrent pregnancy loss: an exploratory data mining study // BMC Medical Genomics. – 2020. – T. 13. – C. 1–13.
14. Liang L. et al. MicroRNAs: key regulators of the trophoblast function in pregnancy disorders // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2023. – T. 40. – № 1. – C. 3–17.
15. Guo J. et al. Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2023. – T. 102. – № 8. – C. 1073–1083.
16. Tutunfroush M, Ghorbian S, Mohseni J, Danaii S, Rad MG. Down-Regulation of Circulating miR-23a-3p, miR-101-3p and miR-let-7c In Women with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss. Clin Lab. 2022; 68 (10).

Поступила: 24. 02. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ ДЕТЕЙ ДВУХЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА

Н.М. Тихон, С.А. Ляликов
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат
Введение. Прогнозирование риска сенсибилизации к пищевым аллергенам необходимо, чтобы нацелить родителей детей высокого риска на участие уже с первого года жизни в мероприятиях, снижающих риск сенсибилизации к аллергенам.
Цель работы — разработать модели прогнозирования сенсибилизации к основным пищевым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца) детей двухлетнего возраста на основании анализа комплекса клинико-анамнестических и лабораторных (фекальных) биомаркеров.
Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включены 135 детей, которые наблюдались с 6 месяцев до 2 лет педиатром и аллергологом. С помощью разработанной анкеты у родителей выяснялся акушерский и семейный аллергологический анамнез, особенности быта семьи.
Материалы для исследования: стул (в возрасте 12 месяцев) и венозная кровь (в 2 года). sIgE к экстрактам коровьего молока и белка куриного яйца в сыворотке крови определяли методом ImmunoCAP. sIgA в стуле - методом ИФА. Для построения прогностических моделей использовался дискриминантный анализ.
Результаты. Модель прогнозирования сохранения сенсибилизации к молоку у ребенка после 2 лет включает 3 признака: возраст матери на момент наступления беременности, наличие аллергических заболеваний у отца, гестационная прибавка массы тела (Se — 76,92 %, Sp — 82,35 %, PPV — 48,28 %, NPV — 94,34 %). Модель прогнозирования сенсибилизации к белку куриного яйца у ребенка двух лет включает 10 признаков: число беременностей в анамнезе у матери, возраст матери на момент наступления беременности, гестационная прибавка массы тела, наличие аллергических заболеваний у отца, пол ребенка, длина тела при рождении, уровень фекального sIgA, ИМТ у ребенка при рождении и в возрасте 1 год, прибавка массы тела ребенка за первый год (Se — 78,69 %, Sp — 81,82 %, PPV — 58,06 %, NPV — 92,31 %).
Вывод. Представлены регрессионные модели для прогнозирования наличия сенсибилизации на уровне sIgE >0,35kUA/l к главным пищевым аллергенам (коровьему молоку и белку куриного яйца) у детей двухлетнего возраста, в которых использованы наиболее прогностически значимые в своей совокупности клинико-анамнестические и лабораторные данные, определяемые в возрасте 1 год.
Ключевые слова: *коровье молоко, белок куриного яйца, фекальные биомаркеры, акушерский анамнез.*

PREDICTIVE MODELS FOR SENSITIZATION TO FOOD ALLERGENS IN TWO-YEAR-OLD CHILDREN

N. M. Tsikhan, S. A. Lialikau
Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract
Background. Predicting the risk of sensitization to food allergens is necessary to guide parents of high-risk children to implement special measures to reduce the risk of sensitization to allergens starting from the first year of life.
Purpose of a study is to create analytic models for predicting sensitization to the food allergens (cow's milk, hen's egg white) in two-year-old children based on the analysis of clinical, anamnestic data and laboratory (fecal) biomarkers.
Materials and methods. 135 children were enrolled for a prospective cohort study and were observed by a pediatrician and allergist from 6 months to 2 years of age. A questionnaire was used to obtain obstetric and family allergy histories, family lifestyle features. Materials for study were stool (at 12 months of age) and venous blood (at 2 years of age) specimens. Serum sIgE to cow's milk and hen's egg white extract were determined using the ImmunoCAP method. Fecal sIgA was measured using the ELISA method. Discriminant analysis was used to create predictive models.
Results. Predictive model for persistence of sensitization to cow's milk in two-year-old children includes 3 features: maternal age at pregnancy, father history for allergy, gestational weight gain (Se — 76,92 %, Sp — 82,35 %, PPV — 48,28 %, NPV — 94,34 %). The model for predicting sensitization to hen's egg white in two-year-old childen includes 10 features: number of pregnan-

Адреса для корреспонденции:
Н.М. Тихон, тел.: 8 (0152) 44-81-21, e-mail: tsikhannat@gmail.com
С.А. Ляликов, тел.: 8 (0152) 44-87-75, e-mail: lalikov@tut.by

cies in obstetric history, maternal age at pregnancy, gestational weight gain, father history for allergy, gender of a child, birth length, fecal sIgA level, BMI at birth and at 1 year of age, first year weight gain (Se — 78.69 %, Sp — 81.82 %, PPV — 58.06 %, NPV — 92.31 %).

Conclusion. Regression models based on the clinical, anamnestic data and fecal biomarkers at 1 year-old children to predict sensitization to the food allergens (cow's milk, hen's egg white) in two-year-old children were presented.

Key words: *cow's milk, hen's egg white, fecal biomarkers, obstetric history.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Статистические данные последних десятилетий свидетельствуют о продолжающемся неуклонном росте частоты аллергических заболеваний. Многие аллергические заболевания манифестируют уже в раннем детском возрасте [1, 2, 3].

Реализация генетической предрасположенности и развитие аллергического фенотипа зависят от множества внешних факторов, воздействующих на ребенка уже с момента внутриутробного развития. Общепризнано, что именно первые 1 000 дней жизни, а именно внутриутробный период и первые два года жизни после рождения, считаются критическими в становлении функции иммунной системы ребенка, в этот период происходит формирование иммунной толерантности [4, 5].

Наличие сенсибилизации к аллергенам у детей первых лет жизни является одним их признаков нарушения формирования естественной толерантности к ним. В первые два года жизни чаще всего появляется сенсибилизация к пищевым аллергенам, таким как коровье молоко, куриное яйцо, реже к пшенице, рыбе или арахису [6, 7].

Факторы, способствующие формированию естественной толерантности к пищевым аллергенам, а также приобретению толерантности у детей с пищевой аллергией продолжают изучаться. Стоит заметить, что чем позже манифестировала пищевая аллергия, тем менее вероятно приобретение иммунной толерантности в последующем. По данным разных авторов 40–50 % детей с атопическим дерматитом имеют латентную сенсибилизацию к пищевым аллергенам, примерно у 20–30 % диагностируется пищевая аллергия [8, 9]. У детей с атопическим дерматитом сенсибилизация к пищевым аллергенам может развиваться и вторично, что обусловлено повреждением кожных барьеров, способствующих повышению риска транскутанной сенсибилизации [10, 11, 12].

Состав интестинальной микробиоты младенцев также имеет решающее значение для формирования иммунной толерантности к антигенам пищи и комменсальных бактерий [13]. Измененный состав микробиома кишечника и, как следствие, нарушение его метаболической активности в первый год жизни связаны с формированием атопии и развитием аллергических заболеваний у детей в последующем [8, 14, 15]. Известно, что уровень фекального sIgA обратно пропорционально связан с уровнем IgE в сыворотке, а низкий уровень фекального sIgA — с большим риском развития аллергии [16].

Механизмы и сроки становления иммунной толерантности к пищевым аллергенам продолжают активно изучаться. С учетом современных представлений о механизмах формирования иммунной толерантности в качестве возможных факторов риска нарушения ее формирования у ребенка рассматриваются особенности акушерского анамнеза матерей, семейный аллергоанамнез, курение родителей, наличие домашних животных, а также пол и показатели физического развития детей в раннем возрасте, особенности вскармливания ребенка на первом году жизни, состояние кожного покрова и особенности становления кишечного микробиома у младенцев и др.

Изучение вероятных факторов риска и прогностических биомаркеров развития сенсибилизации к аллергенам имеет практическое значение — позволит проводить отбор младенцев в группу высокого риска развития сенсибилизации и аллергических заболеваний на основании персонифицированных критериев.

Цель работы — разработать модели прогнозирования сенсибилизации к основным пищевым аллергенам (коровье молоко, белок куриного яйца) детей двухлетнего возраста на основании анализа комплекса клинико-анамнестических и лабораторных (фекальных) биомаркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор детей в группы осуществляется на базе ГУЗ «Детская центральная городская клиническая поликлиника г. Гродно». Для участия в проспективном когортном исследовании были включены 135 детей в соответствии с разработанными критериями.

Группа исследования: дети с атопическим дерматитом и/или клиническими симптомами пищевой аллергии.

Критерии включения: возраст 6–12 месяцев, наличие атопического дерматита и/или клинических симптомов пищевой аллергии; информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелое течение сопутствующей соматической патологии, отказ родителей от участия в исследовании, отсутствие комплаентности.

Критерии невключения: недоношенность, ребенок, родившийся в результате ЭКО.

Группа сравнения: дети с ксерозом кожи или без изменений со стороны кожных покровов.

Критерии включения: возраст 6–12 месяцев, сухие кожные покровы или без патологических изменений

со стороны кожи; информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие аллергического заболевания, тяжелое течение сопутствующей соматической патологии, отказ родителей от участия в исследовании, отсутствие комплаентности.

Критерии невключения: недоношенность, ребенок, родившийся в результате ЭКО.

В рамках проспективного когортного исследования дети, включенные в исследование, наблюдались в динамике с 6 месяцев до 2 лет врачом педиатром и аллергологом-иммунологом. Специалист проводил клиническое обследование детей в установленные сроки: 6–12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца, а также дополнительно по показаниям.

С помощью специально разработанной анкеты у родителей детей, включенных в исследование, выяснялся акушерский анамнез (количество беременностей и особенности их течения, путь родоразрешения, количество прерываний беременности в анамнезе, гестационная прибавка массы тела), а также семейный аллергологический анамнез, особенности быта семьи (курение родителей, наличие домашних питомцев).

Материалы для исследования: стул (забор в возрасте ребенка 12 месяцев) и венозная кровь (в возрасте 2 года).

В стуле определяли *sIgA* методом иммуноферментного анализа согласно инструкции изготовителя ИФА-наборов (Cloud-Clone Corp., США). Определение в крови аллерген-специфических sIgE к экстрактам коровьего молока и белка куриного яйца проводилось методом *ImmunoCAP* (Швеция).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10.0, лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные переменные описывали абсолютными значениями и относительными частотами (абс. (%)). Для построения прогностических моделей, а также для оценки вклада и направленности влияния отдельных факторов, действующих в совокупности на изучаемые зависимые переменные, использовался дискриминантный анализ. Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Проводимое исследование соответствовало этическим принципам и одобрено Комиссией по вопросам биомедицинской этики и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол №2 от 28.03.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа представляет собой проспективное когортное исследование. В группу исследования были включены 62 ребенка, в группу сравнения — 73. Группа сравнения включала 45 детей с ксерозом кожи (61,6 %) и 28 здоровых детей (38,4 %). В группе исследования было 20 детей с атопическим дерматитом (32,3 %), 16 — с различными проявлениями пищевой аллергии (25,8 %), 26 — с сочетанием атопического дерматита и пищевой аллергии (41,9 %).

Характеристика групп наблюдения представлена в **таблице 1.**

Среди обследованных детей 2-х летнего возраста частота сенсибилизации на уровне sIgE выше 0,35 kUA/l к молоку была у 20,7 % (n=17), к белку куриного яйца — у 26,5 % (n=22). В группе исследования и группе сравнения уровни sIgE к молоку и яйцу значимо не различались. У детей с поврежденным кожным барьером (атопический дерматит или ксероз кожи) уровень сенсибилизации к аллергенам коровьего молока ($p=0,018$) и белка куриных яиц ($p=0,06$) был значимо выше, чем у детей со здоровой кожей. Таким образом, поврежденный кожный барьер ассоциирован с большей частотой сенсибилизации к аллергенам, при этом не только атопический дерматит, но даже ксероз кожи имеет важное значение в реализации этого процесса. Появление сенсибилизации у детей раннего возраста является одним их признаков нарушения формирования естественной толерантности к аллергенам, в свою очередь, сохранение сенсибилизации к пищевым аллергенам к двухлетнему возрасту ребенка — маркером замедления восстановления толерантности и риском расширения ее спектра в сторону респираторных аллергенов в последующем.

С помощью дискриминантного анализа прямым пошаговым методом была построена модель для прогнозирования уровня специфических sIgE к коровьему молоку у ребенка двухлетнего возраста. Из исходных 42 независимых переменных в модель вошли 3. Статистические характеристики этих показателей приведены в **таблице 2.**

Корректность построенной дискриминантной модели подтверждается величиной критерия Лямбда Уилкса *(Wilks' Lambda)* равного 0,8483, $F=4,6472$, $p<0,0048$.

Канонические коэффициенты дискриминантных функций, полученные с использованием вышеуказанных показателей, представлены в **таблице 3.**

Прогностическую ценность факторов в данной модели определяют коэффициенты дискриминантной функции (k1 и k2). Чем больше различия коэффициента 1 и коэффициента 2, тем весомее вклад соответствующего признака для прогноза. Знак перед коэффициентом k ($k= k1–k2$) указывает на направленность связи (минус — данный признак снижает вероятность отрицательного результата, плюс — увеличивает вероятность отрицательного результата, то есть отсутствия сенсибилизации).

Таким образом, больший возраст матери на момент наступления беременности и наличие аллергических заболеваний у отца ассоциированы с более высоким риском сохранения уровня сенсибилизации к аллер-

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения

Показатель	Группа исследования	Группа сравнения	Всего
Количество детей, абс. (%)	62 (46)	73 (54)	135
Пол, абс. (%)			
Девочки	25 (40)	39(53)	64 (47)
Мальчики	37 (60)	34 (47)	71 (53)
Вид вскармливания в 3 месяца, абс. (%)			
Естественное	44 (71)	55 (75)	99 (73)
Смешанное	6 (10)	8 (11)	14 (11)
Искусственное	12 (19)	10 (14)	22 (16)
Вид вскармливания в 6 месяцев, абс. (%)			
Естественное	33 (53)	46 (63)	79 (59)
Смешанное	5 (8)	5 (7)	10 (7)
Искусственное	24 (39)	22 (30)	46 (34)
Вид вскармливания в 1 год, абс. (%)			
Продолжали ГВ	28 (45)	41 (56)	69 (51)
Прекратили ГВ	34 (55)	32 (44)	66 (49)
Масса тела при рождении, г	3450 [3200; 3800]	3400 [3150; 3690]	3400 [3150; 3700]
Длина тела при рождении, см	53 [52; 54]	53 [52; 54]	53 [52; 54]
Масса тела в 1 год, г	10250 [9900; 11000]	10000 [9450;11000]	10100 [9700; 11000]
Длина тела в 1 год, см	78 [76; 80]	77,5 [75; 79]	78 [75; 80]
Паритет родов			
Первые	25 (40)	24 (33)	49 (36)
Вторые и последующие	37 (60)	49 (67)	86 (64)
Вид родоразрешения, абс. (%)			
Вагинальные роды	33 (53)	47 (64)	80 (59)
Кесарево сечение	29 (47)	26 (36)	55 (41)
Прерывания беременности в анамнезе	12 (19)	19 (26)	31 (23)
Гестационная прибавка массы тела, кг	13,5 [11,0; 16,0]	14,0 [12,0; 17,0]	14,0 [11,0; 17,0]
Возраст матери на момент наступления беременности, лет	30 [27; 33]	31 [28; 34]	31 [27; 34]
Семейный аллергоанамнез (мать и/или отец и/или сиблинг), абс. (%)			
Отягощен	31 (50)	37 (51)	68 (50)
Не отягощен	31 (50)	36 (49)	67 (50)
Курение родителей, абс. (%)			
Да	18 (29)	17 (23)	35 (26)
Нет	44 (71)	56 (78)	100 (74)
Домашние животные, абс.(%)			
Да	34 (55)	38 (52)	72 (53)
Нет	28 (45)	35 (48)	63 (47)
sIgA, пг/мл	78,1[54,2; 124,3]	73,3 [43,0; 117,9]	74,9 [49,4; 121,1]

Таблица 2. Статистическая характеристика независимых переменных (показателей), ассоциированных с прогнозированием уровня sIgE к коровьему молоку у ребенка двухлетнего возраста

Независимые переменные	Лямбда Уилкса	F	p
Возраст матери на момент наступления беременности, лет	0,900	4,733	0,033
Гестационная прибавка массы тела матери, кг	0,888	3,666	0,059
Наличие какого-либо аллергического заболевания у отца (да — 1, нет — 0)	0,882	3,048	0,085

Таблица 3. Функции классификации для модели при прогнозировании уровня sIgE к коровьему молоку у ребенка двухлетнего возраста

Независимые переменные		Коэффициенты		k=k1-k2
		k1	k1	
Возраст матери на момент наступления беременности, лет	X_1	1,7134	1,8626	-0,1492
Гестационная прибавка массы тела матери, кг	X_2	0,9938	0,8592	0,1346
Наличие какого-либо аллергического заболевания у отца	X_3	-4,6525	-3,2853	-1,3672
Константа		-32,7363	-35,9386	3,2023

генам молока выше 0,35 KUE/l к двухлетнему возрасту ребенка, в то время как более высокая гестационная прибавка массы тела у матери — с вероятностью отрицательного результата сенсибилизации к молоку к 2-х летнему возрасту.

Коэффициент k, рассчитанный для каждого независимого признака, используется для прогнозирования у ребенка результатов аллергологического обследования в дискриминантном уравнении, которое имеет следующий вид:

$$Y=3,2023-0,1492\times X_1+0,1346\times X_2-1.3672\times X_3$$

где: X_1 — возраст матери на момент наступления беременности, лет;

X_2 — гестационная прибавка массы тела у матери, кг;

X_3 — наличие любого аллергического заболевания у отца;

0 — нет, *1* — есть.

Учитывая вышеизложенное, принимаем управленческое решение:

Если значение Y более или равное 0 — прогнозируем уровень sIgE к молоку менее 0,35 kUA/l к двухлетнему возрасту ребенка (отрицательный результат).

Если Y менее 0 (отрицательное значение) — прогнозируем уровень sIgE к молоку более 0,35 kUA/l к двухлетнему возрасту ребенка (положительный результат).

Классификационная матрица модели представлена в **таблице 4.**

При анализе классификационной матрицы установлено, что чувствительность (Se) модели составляет 76,92 %, специфичность (Sp) — 82,35 %, точность модели, описывающая общий процент правильно классифицируемых случаев, составила 78,05 %, прогностическая значимость положительного результата (PPV) — 48,28 %, прогностическая значимость отрицательного результата (NPV) — 94,34 %.

С помощью дискриминантного анализа прямым пошаговым методом была построена модель для прогнозирования уровня sIgE к белку куриного яйца у ребенка двухлетнего возраста. Из исходных 42 независимых переменных в модель вошли 10.

Статистические характеристики этих показателей приведены в **таблице 5.** Корректность построенной дискриминантной модели подтверждается величиной критерия Лямбда Уилкса *(Wilks' Lambda)* равного 0,7080, F=2,9696, p<0,0035.

Классификационная функция, полученная с использованием вышеперечисленных признаков, представлена в **таблице 6.**

Таким образом, большее число беременностей, мужской пол ребенка, большая длина тела при рождении, наличие аллергических заболеваний у отца, больший

Таблица 4. Классификационная матрица результатов прогнозирования уровня sIgE к молоку

Наблюдаемый результат	Прогнозируемый результат	
	отрицательный	положительный
отрицательный	50	15
положительный	3	14
Всего	53	29

Таблица 5. Статистическая характеристика независимых переменных (показателей), ассоциированных с прогнозированием уровня sIgE к белку яйца у ребенка двухлетнего возраста

Независимые переменные	Лямбда Уилкса	F	p
Беременность, какая по счету (абс.)	0,728	1,985	0,163
Пол (0 — девочка, 1 — мальчик)	0,712	0,372	0,544
Длина тела ребенка при рождении, см	0,730	2,220	0,141
Гестационная прибавка массы тела, кг	0,722	1,376	0,245
Индекс массы тела ребенка при рождении (масса тела, кг/рост, м^2)	0,726	1,815	0,182
Индекс массы тела ребенка в возрасте 1 год (масса тела, кг/рост, м^2)	0,719	1,165	0,284
Наличие любого аллергического заболевания у отца (да — 1, нет — 0)	0,746	3,869	0,053
Возраст матери на момент наступления беременности, лет	0,711	0,258	0,613
Фекальный sIgA, пг/мл	0,768	6,134	0,016
Прибавка массы тела ребенка за первый год, г	0,724	1,620	0,207

Таблица 6. Функции классификации для модели при прогнозировании уровня sIgE к белку куриного яйца у ребенка двухлетнего возраста

Независимые переменные		Коэффициенты		k=k1-k2
		k1	k2	
Беременность, какая по счету	X_1	-0,0673	0,3929	-0,4602
Пол (0 — девочка, 1 — мальчик)	X_2	-13,9652	-13,5543	-0,4109
Длина тела ребенка при рождении, см	X_3	15,2758	15,5160	-0,2402
Гестационная прибавка массы тела, кг	X_4	1,1774	1,0880	0,0894
Индекс массы тела ребенка при рождении (масса тела, кг/рост, м^2)	X_5	11,2888	10,9332	0,3556
Индекс массы тела ребенка в возрасте 1 год (масса тела, кг/рост, м^2)	X_6	1,2494	1,1063	0,1431
Наличие любого аллергического заболевания у отца (да — 1, нет — 0)	X_7	-10,6345	-8,9327	-1,7018
Возраст матери на момент наступления беременности, лет	X_8	3,3644	3,4102	-0,0458
Фекальный sIgA, пг/мл	X_9	0,0078	0,0156	-0,0078
Прибавка массы тела ребенка за первый год, г	X_{10}	0,0097	0,0092	0,0005
Константа		-571,0149	-576,5148	5,4999

возраст матери на момент наступления беременности и более высокий уровень фекального sIgA у ребенка в возрасте 1 год ассоциированы с высоким риском наличия уровня сенсибилизации к белку яйца выше 0,35 кUA/l к двухлетнему возрасту ребенка. Большая гестационная прибавка массы тела, более высокий ИМТ у ребенка при рождении и в возрасте 1 год, а также большая прибавка массы тела ребенка за первый год повышают вероятность отрицательного результата сенсибилизации к яйцу (<0,35 кUA/l).

Коэффициент k, рассчитанный для каждого независимого признака, используется для прогнозирования у ребенка результатов аллергологического обследования в дискриминантном уравнении, которое имеет следующий вид:

$$Y=5.4999-0.4602\times X_1-0.4109\times X_2-0.2402\times X_3+0.0894\times X_4+0.3556\times X_5+0.1431\times X_6-1.7018\times X_7-0.0458\times X_8-0.0078\times X_9+0.0005\times X_{10}$$

Учитывая вышеизложенное, принимаем управленческое решение:

Если значение Y более или равное 0 — прогнозируем уровень sIgE к белку яйца менее 0,35 kUA/l к двухлетнему возрасту ребенка (отрицательный результат).

Если Y менее 0 (отрицательное значение) — прогнозируем уровень sIgE к белку яйца более 0,35 kUA/l к двухлетнему возрасту ребенка.

Классификационная матрица модели представлена в **таблице 7.**

и лабораторные данные (фекальный sIgA), определяемые в возрасте 1 год.

Модель прогнозирования сохранения сенсибилизации к молоку у ребенка после 2 лет включает 3 признака: возраст матери на момент наступления беременности, наличие аллергических заболеваний у отца, гестационная прибавка массы тела (Se – 76,92 %, Sp – 82,35 %, PPV – 48,28 %, NPV – 94,34 %). Модель прогнозирования сенсибилизации к белку куриного яйца у ребенка двух лет включает 10 признаков: число беременностей в анамнезе у матери, возраст матери на момент наступления беременности, гестационная прибавка массы тела, наличие аллергических заболеваний у отца, пол ребенка, длина тела при рождении, уровень фекального sIgA, ИМТ у ребенка при рождении и в возрасте 1 год, прибавка массы тела ребенка за первый год (Se – 78,69 %, Sp – 81,82 %, PPV – 58,06 %, NPV – 92,31 %).

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата данных моделей позволяет использовать их прежде всего в рамках программ скрининга, проводимых с целью отсеять детей с низкой вероятностью наличия сенсибилизации к молоку или яйцу к двухлетнему возрасту.

С помощью представленных моделей в группу высокого риска наличия сенсибилизации к коровьему молоку или куриному яйцу к двухлетнему возрасту ребенка будут отнесены младенцы на основании перечисленных в модели персонифицированных критериев. Прогнозирование риска сенсибилизации к ос-

Таблица 7. Классификационная матрица результатов прогнозирования уровня sIgE к белку яйца

Наблюдаемый результат	Прогнозируемый результат	
	отрицательный	положительный
отрицательный	48	13
положительный	4	18
Всего	52	31

При анализе классификационной матрицы установлено, что чувствительность (Se) модели составляет 78,69 %, специфичность (Sp) — 81,82 %, точность модели, описывающая общий процент правильно классифицируемых случаев, составила 79,52 %, прогностическая значимость положительного результата (PPV) — 58,06 %, прогностическая значимость отрицательного результата (NPV) — 92,31 %.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа представлены регрессионные модели для прогнозирования сохранения сенсибилизации на уровне sIgE>0,35kUA/l к главным пищевым аллергенам (коровьему молоку и белку куриного яйца) у детей двухлетнего возраста, в которых использованы наиболее прогностически значимые в своей совокупности клинико-анамнестические

новным пищевым аллергенам необходимо, чтобы нацелить родителей младенцев высокого риска на участие уже с первого года жизни ребенка в мероприятиях по первичной медицинской профилактике, снижающих риск сенсибилизации к аллергенам, а в последующем и риск манифестации аллергических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asher M.I., Rutter C.E., Chiang C.Y. et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: global asthma network phase i cross-sectional study // Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 1569-1580. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01450-1.
2. Fasseeh A.N., Elezbawy B., Korra N. et al. Burden of atopic dermatitis in adults and adolescents: a systematic literature review // Dermatol Ther (Heidelb). – 2022. – Vol.12,

№12. – P. 2653–2668. DOI:10.1007/s13555-022-00819-6.
3. Warren C. M., Sehgal S., Sicherer S.H., Gupta R.S. Epidemiology and the Growing Epidemic of Food Allergy in Children and Adults Across the Globe // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2024. – Vol. 24. – N.3. – P.95-106. DOI:10.1007/s11882-023-01120-y.
4. Martin R. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota / R. Martin, H. Makino, Y.A. Cetinyurek [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 25 (5). – e0158498.
5. Wopereis H. The first thousand days-intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis / H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2014. – Vol.25 (5). – P.: 428–438.
6. Chiu C.Y., Huang Y.L., Tsai M.H. et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. // PLoS One. – 2014. – Vol.9:e102809. DOI:10.1371/journal.pone.0102809
7. Shamji M. H., Valenta R., Jardetzky T. et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. // Allergy. – 2021. – Vol.76 (12). – P.3627-3641. DOI:10.1111/all.14908
8. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March / L. Yang, J. Fu, Y. Zhou // Front. Immunol. – 2020. – Vol.11. – P. 1907 . DOI:10.3389/fimmu.2020.01907.
9. Tham H.E., Leung D.Y.M. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March / Allergy Asthma Immunol. Res. – 2019. – Vol. 11, №1. – P. 4–15. DOI:10.4168/aair.2019.11.1.4.
10. Christensen M.O., Barakji Y.A., Loft N. et al. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2023. – Vol. 37. – N. 5. – P.984-1003. DOI:10.1111/jdv.18919.
11. Han H., Roan F., Ziegler S. F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 278. – N.1. – P.116–130. DOI:10.1111/imr.12546.
12. Lu H. F., Zhou Y.C., Yang L.T. et al. Involvement and repair of epithelial barrier dysfunction in allergic diseases // Front Immunol. – 2024. - Vol.15. – P. 1348272. DOI:10.3389/fimmu.2024.1348272.
13. Aitoro R. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy / R. Aitoro, L. Paparo, A. Amoroso // Nutrients – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 672.
14. Tokuhara F., Kurashima Y., Kamioka M. et al. A comprehensive understanding of the gut mucosal immune system in allergic inflammation // Allergology International. – 2019. – Vol. 68, № 1. – P. 17–25.
15. Stiemsma L.T., Turvey S.E. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2017. –Vol. 13, № 3. DOI:0.1186/s13223-016-0173-6.
16. Dzidic M., Abrahamsson T., Artacho A. et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 139, № 3. – P. 1017–1023.

Поступила: 14.01.2026 г.
Принята в печать: 29.05.2026 г.

УДК 378.147:618.63

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПО ВОПРОСАМ ФИЗИОЛОГИИ ЛАКТАЦИИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В. А. Прилуцкая, А. В. Сапотницкий, А. А. Можаева
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
Цель исследования: формирование интегративного представления об уровне теоретических знаний и сформированных навыков у студентов пятого и шестого курсов медицинского университета о грудном вскармливании на основе анализа результатов анкетирования. Проведено анкетирование 260 студентов педиатрического и лечебного факультетов медицинского университета. Среди респондентов 136 (52,3 %) студентов пятого и 124 (47,7 %) шестого курса. При анализе ответов респондентов установлено признание фундаментальной роли грудного молока для новорожденных и младенцев с высоким процентом верных ответов (75,0 %). Детализированы представления и информированность студентов о физиологии лактации, питании новорожденных и детей первого года жизни, об организационно-методических аспектах грудного вскармливания, банках грудного молока. Результаты исследования направлены на совершенствование образовательных программ для подготовки квалифицированных медицинских специалистов. На основании полученных данных определены наиболее проблемные вопросы для их акцентуации при обучении студентов и медицинских работников.
Ключевые слова: *анкетирование, студенты, образовательные программы, новорожденные, младенцы, грудное вскармливание, лактация.*

ANALYSIS OF RESULTS OF A SURVEY AMONG STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY ON THE PHYSIOLOGY OF LACTATION AND BREASTFEEDING

V. A. Prylutskaya, A. V. Sapotnitsky, A. A. Mazhayeva
Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
Objective of the study: To develop an integrated understanding of the level of theoretical knowledge and formed perceptions of fifth- and sixth-year medical university students regarding breastfeeding based on the analysis of survey results. A survey was conducted among 260 students of the pediatric and general medicine faculties of the medical university. Among the respondents, 136 (52,3 %) were fifth-year students and 124 (47,7 %) were sixth-year students. An analysis of the respondents' responses revealed admission of the fundamental role of breast milk for newborns and infants, with a high percentage of correct answers (75,0%). The study detailed students' understanding and knowledge of the physiology of lactation, nutrition of newborns and infants, organizational and methodological aspects of breastfeeding, and breast milk banking. The study's findings are aimed at improving educational programs for training qualified medical specialists. Based on the obtained data, the most challenging issues were identified to emphasize them during training of students and medical professionals.
Key words: *survey, students, educational programs, newborns, infants, breastfeeding, lactation.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные социальные трансформации, включая ускоренные темпы урбанизации, ослабление традиционных семейных ценностей и дефицит общественной осведомленности о жизненно важной значимости адекватного питания в младенческом возрасте, создают серьезные барьеры для полноценной поддержки и широкого распространения грудного вскармливания среди населения. Отражением этих тенденций служат глобальные статистические данные: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что доля детей, получающих исключительно грудное вскармливание в первые месяцы жизни, не превышает 35 % [1]. В Республике Беларусь же данный показатель, согласно данным MICS, составляет 21,7 % [2]. Однако столь низкие цифры резко диссонируют с реальным биологическим потенциалом женской популяции. Согласно клиническим данным, подавляющее большинство женщин (свыше 95 %) способны к полноценной лактации, в то время как феномен истинной первичной гипогалактии, обусловленный глубокими эндокринными нарушениями или анатомическими особенностями строения молочных желез, диагностируется крайне редко — менее чем в 5 % случаев [3].

Специалисты едины во мнении, что приоритет грудного вскармливания неоспорим как для здоровых доношенных, так и для больных, включая недоношенных

новорожденных [4]. При этом грудное молоко рассматривается не просто как источник питательных веществ, но и как мощный концентрат иммунологически активных компонентов. Эти компоненты играют важную роль в формировании здоровой микробиоты кишечника и своевременном созревании иммунной системы ребенка [5]. Благодаря всем этим факторам значимость грудного вскармливания существенно возрастает у недоношенных новорожденных. Эта когорта пациентов является одной из наиболее уязвимых, для которой любое преимущество в развитии приобретает жизнеопределяющее значение. Процесс организации лактации для данной категории детей сопряжен с рядом специфических сложностей. Эти трудности детерминированы такими факторами, как гестационный возраст, отклонения массы тела при рождении (менее 2 500 г или превышающие 90-й перцентиль), врожденные аномалии челюстно-лицевой области, высокая частота многоплодной беременности [3].

Грудное вскармливание приобретает исключительное значение для обеспечения здоровья детского населения: оно является залогом правильного развития организма, эффективной иммунной защиты и снижения заболеваемости. Учитывая сложности организации грудного вскармливания, исследование готовности будущих медицинских кадров к консультированию по вопросам лактации приобретает особую научно-практическую значимость. Комплексный анализ подготовки специалистов и практического опыта позволит сформировать эффективную стратегию поддержки естественного вскармливания.

Цель: формирование интегративного представления об уровне теоретических знаний и сформированных навыков у студентов пятого и шестого курсов медицинского университета о грудном вскармливании на основе анализа результатов анкетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования нами было проведено анкетирование 282 студентов, для окончательного анализа нами было отобрано 260 наиболее полных заполненных анкет. Среди проанкетированных студентов 136 (52,31 %) респондентов обучалось на пятом курсе и 124 (47,69 %) — на шестом курсе **(рис. 1).**

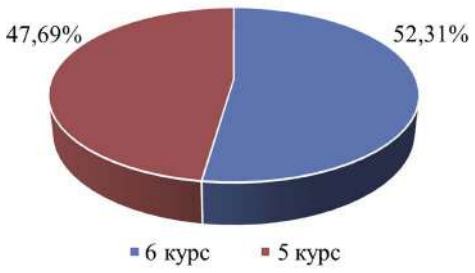

Рисунок 1. Распределение проанкетированных студентов в зависимости от курса обучения

Исследование гендерной структуры выборки показало, что большинство респондентов составили студенты женского пола — 210 человек (80,77 %). Мужчины были представлены меньшинством: 50 человек (19,23 %) **(рис. 2).**

Рисунок 2. Гендерное распределение проанкетированных студентов медицинского университета

Инструментарий опроса был разработан для верификации теоретической подготовки студентов в области поддержки лактации. Особое внимание уделялось вопросам антенатальной подготовки, физиологическим механизмам секреции молока, а также современным стандартам вскармливания и нутритивной поддержки младенцев.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23,0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)). Качественные признаки в двух независимых группах сравнивались с помощью критерия Пирсона χ^2 для таблиц 2×2. Статистически значимыми считали различия сравниваемых групп при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования показали, что при оценке оптимального рациона для младенцев (в вопросе с множественным выбором) три четверти будущих медиков (75 %) отдали приоритет грудному молоку. В то же время вариант адаптированной смеси сочли подходящим 38,85 % респондентов **(рис. 3).**

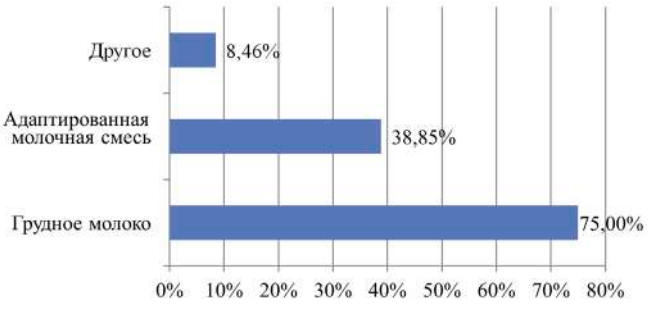

Рисунок 3. Представления респондентов об оптимальном рационе детей до начала введения прикорма

Студенты педиатрического факультета продемонстрировали более глубокие знания стандартов ВОЗ по введению прикорма ($p<0,05$), хотя в целом по выборке правильный ответ (с 6 месяцев) дали 32,69 % опрошенных (85 человек). Полученные данные обусловлены вариативностью международных и отечественных подходов к определению сроков введения прикорма. В то время как ВОЗ придерживается строгой тактики (с 6 месяцев), Национальная программа РФ допускает более гибкий интервал — от 4 до 6 месяцев [6]. Аналогичную позицию занимает комитет ESPGHAN, указывая на целесообразность начала прикорма в период с 17-й по 26-ю неделю жизни ребенка, независимо от типа вскармливания [7]. Неоднозначность подходов в образовательном поле формирует у студентов разные представления, что обосновывает важность дополнительной проработки и унификации данных вопросов на профильных кафедрах.

Опрос показал, что 98,46 % студентов старших курсов знают о пользе молозива, отражая сформированное позитивное отношение к грудному вскармливанию. Тем не менее, детальный анализ показал недостаточную глубину знаний физиологических процессов: лишь 55,77 % опрошенных верно определили сроки выработки молозива (3–5 сутки послеродового периода). Данный разрыв свидетельствует о необходимости более детального изучения физиологии лактации в процессе профессиональной подготовки **(рис. 4).**

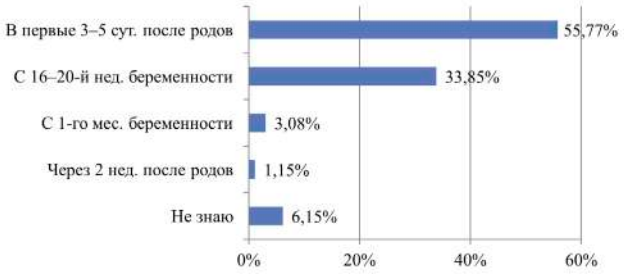

Рисунок 4. Распределение ответов студентов о сроках образования молозива

Изучение позиций респондентов относительно популяризации естественного вскармливания продемонстрировало высокую консолидацию мнений. Подавляющее большинство студентов (98,46 %) выразили убежденность в необходимости антенатального обучения беременных основам лактации. Оставшаяся часть опрошенных не сформулировала однозначной позиции по данному вопросу **(рис. 5).**

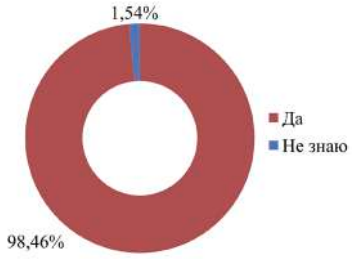

Рисунок 5. Мнение респондентов о том, необходимо ли обучение беременных основам грудного вскармливания

При этом студенты четко определили круг специалистов, ответственных за выполнение этой функции. Подавляющее большинство считает, что ключевая роль в обучении должна принадлежать врачам акушерам-гинекологам и педиатрам, подчеркивая их ведущую позицию в формировании здоровья матери и ребенка. Однако, следует отметить, что согласно исследованиям, проведенным в Республике Беларусь, лишь 46,67 % женщин получали информацию о естественном вскармливании непосредственно от специалистов (врачей — акушеров-гинекологов, неонатологов, акушерок) [8].

Большая часть опрошенных студентов (93,46 %) высказалась о необходимости создания большего количества доступных и надежных источников информации по грудному вскармливанию для населения **(рис. 6).**

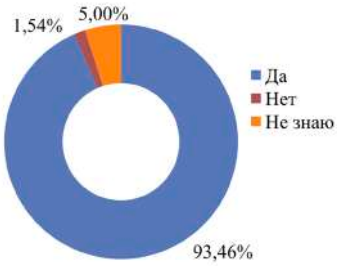

Рисунок 6. Мнение респондентов о том, необходимо ли больше информации по грудному вскармливанию

В структуре предпочтений студентов относительно источников достоверных сведений о грудном вскармливании лидируют экспертные консультации медицинских специалистов. Наряду с прямым общением с врачами, будущие специалисты выделили высокую значимость профильного обучения на курсах и использование специализированной печатной продукции. Это еще раз подтверждает высокую оценку роли медицинского персонала как основного и наиболее доверенного источника знаний.

Однако, наряду с пониманием механизмов поддержки, были выявлены и потенциальные препятствия на пути успешного грудного вскармливания. Одним из таких факторов, который, по мнению 27,31 % опрошенных студентов, существенно затрудняет продвижение и поддержание грудного вскармливания, является агрессивная реклама молочных смесей **(рис. 7)**

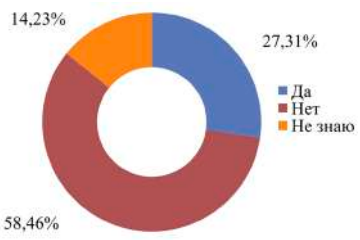

Рисунок 7. Мнение респондентов о том, мешает ли реклама смесей женщинам кормить грудью

Это мнение особенно примечательно, поскольку оно полностью коррелирует с позицией Всемирной организации здравоохранения, которая на протяжении многих лет активно выступает против неэтичного маркетинга заменителей грудного молока.

Именно в русле этой международной политики и с целью защиты здоровья детей и матерей, национальное законодательство Республики Беларусь устанавливает строгие ограничения на рекламу заменителей грудного молока. Так, согласно п. 10 статьи 10 Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-З «О рек-ламе» в Республике Беларусь не допускается реклама заменителей грудного молока (детских молочных смесей) в средствах массовой информации, за исключением размещения (распространения) такой рекламы в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских или фармацевтических работников [9]. Перечень таких изданий установлен постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. № 63 и включает в себя 45 наименований печатных изданий.

Отметим, что одной из мер охраны материнства и детства, как приоритетного направления социальной политики государства, является ограничение рекламы заменителей грудного молока. В отношении рекламы молочных смесей еще в 1981 году Всемирная организация здравоохранения приняла Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока. Он рекомендует отменить любую рекламу детских молочных смесей, не давать представителям компаний-производителей доступа к молодым матерям и беременным, запретить им выдавать образцы продукции и любые рекламные материалы.

Назойливая реклама приводит к переходу на искусственное вскармливание. Поэтому Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд ООН призывают государства на законодательном уровне ограничить популяризацию молочных смесей. Однако на 2020 год лишь в 6 государствах из проанализированных 194 государств приняты законодательные акты, соответствующие правилам о рекламе молочных смесей, принятым Всемирной ассамблеей здравоохранения [10]. Как уже упоминалось выше, законодательство Республики Беларусь имеет некоторые ограничения рекламы молочных смесей — запрет рекламы заменителей грудного молока (детских молочных смесей) в средствах массовой информации, за исключением специализированных печатных изданий. Данные ограничения не распространяются на рекламу смесей в организациях здравоохранения. Родители, посещая поликлиники или больницы, могут столкнуться с рекламой молочных смесей в данных учреждениях.

В рамках формирования представления о текущем уровне теоретических знаний студентов была проведена оценка осведомленности о физиологических механизмах лактации. Согласно результатам анкетирования, респонденты лучше осведомлены о гормональной стимуляции лактогенеза (роль пролактина — 73,85 %), чем о механизмах рефлекса изгнания молока (роль окситоцина — 59,62 %), что указывает на необходимость более детального изучения нейрогуморальной регуляции вскармливания.

Следующим этапом исследования стал анализ знаний студентов о морфофункциональной перестройке молочных желез. Было установлено, что лишь 53,85 % участников опроса владеют точными сведениями о временных границах I стадии лактогенеза, определяя её как период с середины гестации до вторых суток послеродового периода Анализ по факультетам выявил статистически значимую разницу (p=0,034), при которой студенты педиатрического факультета продемонстрировали более высокий уровень компетентности в определении сроков лактогенеза.

Детальный анализ ответов выявил сохранение устойчивых мифов, характерных для медицинских парадигм прошлых десятилетий. В частности, 70,28 % респондентов (n=183) рассматривают подготовку груди в антенатальном периоде как обязательный этап, вопреки отсутствию доказательств её эффективности. Аналогично, 73,85 % студентов (n=192) идентифицировали рутинное сцеживание как неотъемлемый элемент успешного грудного вскармливания. Данные результаты свидетельствуют о дефиците знаний о механизмах эндокринной регуляции лактации по принципу «спрос-предложение» и указывают на значимость смещения акцентов в обучении студентов.

Напротив, вопросы нутритивного обеспечения лактации не вызвали у студентов затруднений: 83,46 и 73,85 % опрошенных соответственно подтвердили, что объем молока не детерминирован количеством съеденной пищи или выпитой матерью жидкости. Высокий уровень знаний (70,38 %) был продемонстрирован и в отношении питьевого режима новорожденных. Респонденты верно указали, что при соблюдении техники исключительного грудного вскармливания ребенок не нуждается в дополнительной гидратации. Данные знания являются фундаментальными для будущих педиатров и врачей общей практики, так как позволяют избежать типичных ошибок в консультировании молодых матерей и способствуют пролонгации естественного вскармливания.

В современной структуре неонатальной помощи банки грудного молока рассматриваются как ключевой элемент обеспечения биологической безопасности и оптимального развития новорожденных. Согласно рекомендациям ВОЗ и ЮНИСЕФ, сертифицированное донорское молоко является приоритетной альтернативой при невозможности вскармливания материнским молоком, превосходя адаптированные смеси по иммунологическим и метаболическим показателям. Создание и эффективное функционирование таких банков позволяет снизить риск развития некротизирующего энтероколита и сепсиса у глубоко недоношенных детей, что делает их наличие важным индикатором качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи [11, 12]. В современной практике перинатальных центров Республики Беларусь, в частности на базе РНПЦ «Мать и дитя», активно внедряется техно-

логия «Индивидуальный банк грудного молока», представляющая собой систему сбора и хранения собственного молока матери для нужд ее ребенка. В отличие от донорских банков, данная модель ориентирована на сохранение питания грудным молоком в условиях разобщения матери и новорожденного, что особенно критично для детей, находящихся на этапе интенсивного выхаживания.

Анализ информированности будущих врачей о современных методах нутритивной поддержки выявил определенный дисбаланс: если о существовании банков грудного молока как общих структур заявили 69,23 % опрошенных студентов (n=180), то специфическая технология «Индивидуальный банк грудного молока» оказалась знакома лишь 58,46 % респондентов (n=152). Данный уровень осведомленности может быть обусловлен спецификой отечественной инфраструктуры: на текущий момент в Республике Беларусь отсутствуют классические банки донорского молока общего доступа, а существующая практика ограничена сбором и хранением собственного молока матери для ее же ребенка. Более низкий показатель знаний о технологии «Индивидуальный банк грудного молока» (58,46 %) объясняется относительной новизной данной методики, но обосновывает более активную интеграцию данной информации в образовательную деятельность медицинских вузов.

В ходе анкетирования все вопросы были также разделены по уровням сложности. В **таблице 1** представлены доли правильных ответов на вопросы начального уровня сложности студентов различных факультетов.

Как видно из представленной ниже таблицы уровень знаний студентов лечебного факультета о грудном вскармливании был статистически значимо более низким в сравнении со студентами педиатрического факультета.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что будущие врачи демонстрируют признание фундаментальной роли грудного молока как идеальной пищи для новорожденных и младенцев до введения прикорма, о чем свидетельствует высокий процент верных ответов (75,00 %). Студенты медицинского университета демонстрируют осознанное отношение к необходимости сис-темной поддержки грудного вскармливания. Большинство респондентов выступают за проведение образовательных программ для беременных по вопросам лактации и считают, что основную ответственность за такую работу должны нести акушеры-гинекологи и педиатры. Респонденты подчеркивают потребность в доступе к проверенным и достоверным источникам информации для населения.

2. Студенты-медики демонстрируют четкое осознание ответственности за продвижение грудного вскармливания. Подавляющее большинство респондентов (93,46 %) считает необходимым создание большего количества доступных и достоверных источников информации для населения, что отражает их понимание роли врача не только в индивидуальном консультировании матерей, но и в активном участии в формировании благоприятной информационной среды. 27,31 % опрошенных указали, что активная реклама молочных смесей мешает поддержке и продвижению грудного вскармливания, подчеркивая понимание будущими врачами как внутренних (клинических), так и внешних (маркетинговых) барьеров на пути успешного грудного вскармливания.

3. Исследование выявило диссонанс в подготовке студентов: при верном понимании вопросов питания (65–83 % правильных ответов) значимая доля респондентов сохраняет приверженность устаревшим представлениям о необходимости подготовки груди и рутинного сцеживания. Особенности ответов респондентов о физиологии лактации по принципу «спрос–предложение» указывают на важность смещения акцентов при обучении на современные стандарты поддержки лактации, что позволит будущим врачам эффективно способствовать пролонгации грудного вскармливания.

4. Уровень теоретических знаний студентов лечебного факультета о принципах грудного вскармливания является более низким в сравнении со студентами педиатрического факультета, что представляет проблему для практической реализации стратегий

Таблица 1. Распределение правильных ответов на вопросы начального уровня студентов разных факультетов медицинского университета, абс. число (%)

Верные ответы на вопрос	Факультет		Статистическая значимость различий, χ^2, p
	педиатрический (n = 161)	лечебный (n = 99)	
В первые 2–3 мес. ребенка следует прикладывать к груди по требованию / свободное вскармливание	136 (84,47)	62 (62,63)	χ^2=16,11, p<0,001
Лактация зависит от правильного прикладывания ребенка к груди	148 (91,93)	79 (79,79)	χ^2=8,14, p=0,005
Первое прикладывание ребенка должно быть сразу после рождения	151 (93,79)	78 (78,78)	χ^2=13,14, p<0,001

грудного вскармливания, поскольку выпускники лечебного факультета становятся специалистами (в частности, акушерами-гинекологами и врачами общей практики), которые находятся на передовой линии инициации, поддержки и пролонгации лактации.

5. Анализ результатов анкетирования студентов позволяет констатировать необходимость акцентуации в ходе образовательной деятельности на вопросах физиологии лактации, современных рекомендаций по питанию детей первого года жизни и практических навыков поддержки грудного вскармливания (включая методы сцеживания и подходы к продлению периода кормления). Только за счет углубления теоретической подготовки студентов и регулярного повышения квалификации сотрудников учреждений здравоохранения возможно эффективное грудное вскармливание и, как следствие, сохранение и укрепление здоровья детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003. – 34 с.
2. Многоиндикаторное кластерное обследование для оценки положения детей и женщин в Республике Беларусь [Электронный ресурс] // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Режим доступа: https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-pdf/oficial_statistika/mics6/MICS-210716-ru.pdf. – Дата доступа: 15.10.2025.
3. Прилуцкая, В. А. Организация охраны и поддержки грудного вскармливания новорожденных детей с различной массой тела при рождении в перинатальном центре / В. А. Прилуцкая // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2022. – № 15. – С. 393–406.
4. Организация грудного вскармливания новорожденных в перинатальном центре (клинические рекомендации) / И. И. Рюмина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 149–160.
5. Содержание иммунологически активных компонентов в грудном молоке женщин, проживающих в западном регионе Беларуси / Н. М. Тихон [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1(4). – С. 155–162.
6. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2019. – 206 с.
7. Complementary feeding: a position paper by The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition / M. Fewtrell [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. / 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 119– 132.
8. Томчик, Н. В. Лактационная доминанта: факторы, влияющие на ее становление и формирование. Трудности в организации грудного вскармливания в XXI веке / Н. В. Томчик, Н. С. Парамонова, Н. И. Янковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 710–720.
9. О рекламе [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь, 10 мая 2007 г., № 225-З: с изм. и доп. от от 6 янв. 2024 г. № 353-З // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2025.
10. ВОЗ и ЮНИСЕФ предупреждают: попытки ограничить рекламу молочных смесей не увенчались успехом [Электронный ресурс] // Организация Объединенных Наций. – Режим доступа: https://news.un.org/ru/story/2020/05/1379062. – Дата доступа: 20.01.2026.
11. Вызовы XXI века: как повысить частоту и продолжительность грудного вскармливания в России? / И. А. Беляева, Е. Л. Бомбардирова, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104, № 1. – С. 79–88.
12. Особенности состава грудного молока у преждевременно родивших женщин / А. В. Симченко, М. Г. Девялтовская, О. Я. Свирская [и др.] // Медицинские новости. – 2022. – № 12 (339). – С. 36–39.

Поступила: 27. 02. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618.146-008:618.3/.5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ COL1A1, COL3A1 И COL4A3 НА РЕАЛИЗАЦИЮ НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ (ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ) ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. А. Мицкевич, Н. Н. Яроцкая
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
В статье представлены результаты исследования полиморфизмов генов COL1A1, COL3A1 И COL4A3 у пациентов с нетравматической (функциональной) ИЦН. Результаты обследования 72 пациентов с ИЦН (основная группа) и 28 здоровых женщин (контрольная группа) показали, что среди пациентов с нетравматической (функциональной) ИЦН значимо чаще встречались носители CA гетерозиготного варианта полиморфизма и AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL1A1, GA гетерозиготного варианта полиморфизма гена COL3A1, AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL4A3. Носительство CA гетерозиготного варианта полиморфизма COL1A1 и носительство GA гетерозиготного варианта полиморфизма гена COL3A1 статистически значимо повышают вероятность ИЦН с ОШ=1,786 и с ОШ=3,431 соответственно. До 80 % пациентов-носителей значимых для реализации нетравматической (функциональной) ИЦН аллелей полиморфизмов COL1A1, COL3A1, COL4A3 имели сочетания фенотипических проявлений НДСТ, таких как варикозное расширение вен нижних конечностей, миопию средней степени и сколиоз.
Ключевые слова: *истмико-цервикальная недостаточность, полиморфизмы генов коллагенов, COL1A1, COL3A1, COL4A3, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.*

THE INFLUENCE OF COL1A1, COL3A1, AND COL4A3 GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF NON-TRAUMATIC (FUNCTIONAL) ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

E. A. Mitskevich, N. N. Yarotskaya
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
The article presents the results of a study of COL1A1, COL3A1, and COL4A3 gene polymorphisms in patients with non-traumatic (functional) cervical insufficiency. The results of the examination of 72 patients with cervical insufficiency (CI) (the study group) and 28 healthy women (the control group) showed that among patients with non-traumatic (functional) cervical insufficiency, carriers of the CA heterozygous variant of the polymorphism and the AA homozygous variant for the mutant allele of COL1A1, GA heterozygous variant of the COL3A1 gene polymorphism, and AA homozygous variant for the mutant allele of COL4A3 were significantly more common. Carriage of the CA heterozygous variant of the COL1A1 polymorphism and carriage of the GA heterozygous variant of the COL3A1 gene polymorphism statistically significantly increase the likelihood of cervical insufficiency with an OR of 1.786 and an OR of 3.431, respectively. Up to 80% of patients carrying alleles of the COL1A1, COL3A1, and COL4A3 polymorphisms significant for the development of non-traumatic (functional) cervical insufficiency had combinations of phenotypic manifestations of UCTD, such as varicose veins of the lower extremities, moderate myopia, and scoliosis.
Key words: *cervical insufficiency, collagen gene polymorphisms, COL1A1, COL3A1, COL4A3, undifferentiated connective tissue dysplasia.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование генома человека имеет ключевое значение для прогнозирования развития множества заболеваний, включая невынашивание беременности. Секвенирование генома и анализ генетической информации позволяют исследователям лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе различных патологий, а также выявлять генетические предрасположенности к определенным состояниям.

Важность исследования генома в прогнозировании заболеваний заключается в идентификации генетических факторов (мутаций и полиморфизмов), которые могут быть связаны с невынашиванием беременности. Подобный анализ генетических данных будет способствовать персонализации медицины,

Адреса для корреспонденции:
Е. А. Мицкевич, моб. тел.: +375 (29) 217-69-23, e-mail: mitskevichkatsiaryna@gmail.com
Н. Н. Яроцкая, моб. тел.: +375(29) 714-18-76, e-mail: yardip@yandex.ru

где лечение и профилактика заболеваний могут быть адаптированы с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента. Знание генетических рисков позволит женщинам с повышенной вероятностью невынашивания пройти дополнительное обследование и соответствующее лечение, что может значительно повысить шансы на успешную беременность. Кроме изменений в последовательности ДНК, не менее важную роль играют эпигенетические модификации, которые могут влиять на экспрессию генов, необходимых для поддержания беременности. С помощью современных методов генетики и молекулярной биологии возможно не только выявление генетических рисков, но и разработка более эффективных стратегий для их когерентного управления.

Исследования генетических причин невынашивания беременности являются важной областью в репродуктивной медицине, так как оно связано со значительными рисками для здоровья матери и ребенка. В последние годы ученые сделали значительные шаги в понимании генетических механизмов, связанных с преждевременными родами. Так, в исследовании 2023 г., опубликованном в журнале *Lancet Reg Health Southeast Asia,* авторы проанализировали не только ответственные гены, но их сочетания, способные повышать риск преждевременных родов [1]. В другом исследовании 2025 г. [2] ученые оценили связь между генетической предрасположенностью к преждевременным родам и эпигенетическим влиянием. В исследовании 2020 г. анализировались метаболические пути и их генетические основы, связанные с преждевременными родами. Ученые обратили внимание на то, что определенные метаболические маркеры могут предшествовать развитию преждевременных родов [3].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из основных причин преждевременных родов и потерь беременности во втором триместре. Патогенез ИЦН многогранен и включает в себя как анатомические нарушения (ятрогенные, врожденные), так и функциональные (гормональная дисфункция, дисплазия соединительной ткани). При этом укорочение шейки матки и гормональная дисфункция изучены достаточно, что делает данный вид патологии доступным для клинического, лабораторного и инструментального подтверждения. В то же время дисплазия соединительной ткани, в том числе дисколлагенозы, которые тесно связаны как с анатомией, так и с функцией соединительной ткани шейки матки, продолжают изучаться.

При изучении роли коллагенозов в патогенезе ИЦН невозможно не упомянуть такую системную проблему как недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). НДСТ — это генетически обусловленное нарушение развития соединительной ткани, проявляющееся широким спектром клинических признаков (от легких до тяжелых), но не попадающее под определение конкретных наследственных синдромов (таких как синдром Марфана или Элерса-Данлоса). Она характеризуется структурными дефектами коллагена, приводящими к слабости тканей и нарушениям работы органов. Фактически, фенотипические проявления НДСТ могут быть предпосылкой, поводом и показанием к генетическому исследованию коллагенов у пациентов, имеющих анамнез, отягощенный невынашиванием беременности, в частности, ИЦН.

Исследования, связанные с морфологическим подтверждением дефектных коллагенов, в акушерстве и гинекологии могут быть сопряжены с необходимостью биопсии тканей, как в случае ИЦН. Поэтому с позиции врача-практика диагностика НДСТ представляет собой сложную задачу: нет специфических жалоб, манифестных симптомов, доступных высокоинформативных методов диагностики. Только в 2020 г. было опубликовано первое сообщение об исследовании *Immunosuppressant for Living Fetuses (ILIFE),* задачей которого являлось изучение роли ревматических заболеваний на течение беременности, в том числе — исходов беременности у пациентов с НДСТ [4].

Для оценки фенотипических проявлений НДСТ и их взаимосвязи с осложнениями и исходами беременности используются Брайтоновские критерии гипермобильности суставов (1998 г.) [5–6], критерии степени выраженности ДСТ по Смольновой Т. Ю., Буяновой С. Н. (1999 г.) [7–8], балльная скрининг-диагностика НДСТ А. С. Калмыковой (2009 г.) [9], таблица значимости клинических маркеров в оценке степени тяжести НДСТ Т. И. Кадуриной (2008) [10], ранжирование признаков НДСТ у беременных по информативности Керимкуловой Н. В. (2015) [11–12]. Основной задачей этих анкет является установление диагноза НДСТ и степень выраженности его признаков, что особенно важно на этапе планирования беременности или в первом триместре для своевременного оказания медицинской помощи беременным пациентам, профилактики акушерских осложнений.

Анализ публикаций последнего десятилетия в Кокрановской библиотеке отражает возрастающий интерес к безопасным и неинвазивным опосредованным методам диагностики состояния соединительной ткани при дисплазии соединительной ткани, в том числе генетическому исследованию коллагенов (COL). Гены, ассоциированные с риском развития ИЦН, согласно обзору 2020 г. [13], можно разделить на гены, в отношении которых требуются дальнейшие исследования (N=12), гены претенденты, в отношении которых определена корреляция (N=91) и гены, связь которых с ИЦН установлена (N=812). При определении дизайна настоящего исследования были выбраны COL1A1 как ранее показавший связь с ИЦН и преждевременными родами, а COL3A1, COL4A3 — как претенденты, роль которых не изучена до конца. COL1A1 играет ключевую роль в обеспечении прочности и структуры соединительной ткани. Изменения в экспрессии или аномалии в структуре коллагена I типа могут приводить к нарушению механической прочности шейки матки, что может способствовать развитию ИЦН. Показано, что мутации в COL1A1 могут быть связаны с повышен-

ным риском возникновения аномалий строения матки и ИЦН [14]. Коллаген третьего типа часто присутствует в эластичных структурах, таких как шейка матки. Его дисбаланс может привести к ухудшению свойств растяжимости и упругости шейки матки, что также может способствовать ИЦН. Исследования показывают, что изменения в экспрессии COL3A1 могут ухудшать структурную целостность шейки матки [15]. COL4A3 находится в базальных мембранах и играет важную роль в поддержании структуры и функции тканей. Исследования указывают на то, что его аномальная экспрессия может быть связана с различными патологиями соединительных тканей, что в свою очередь может способствовать развитию ИЦН [16]. Изменение синтеза и структуры COL4A3 также может влиять на процесс ангиогенеза в шейке матки, что критично для поддержания беременности [17].

Исследования показали, что полиморфизмы COL1A1 и COL3A1 могут быть связаны с различными заболеваниями соединительной ткани и нарушениями механических свойств тканей [18]. В работе 2026 г. [19] была выявлена связь полиморфизмов этих генов с увеличением риска развития ИЦН, что подчеркивает важность генетического тестирования при оценке предрасположенности к данному состоянию у беременных женщин. Можно предположить, что аномалии в экспрессии и структуре COL1A1, COL3A1 и COL4A3 могут влиять на механическую прочность и эластичность шейки матки, тем самым способствуя возникновению ИЦН. Необходимы дополнительные исследования, чтобы глубже понять молекулярные механизмы, которые связывают измененную структуру коллагенов с развитием недостаточности шейки матки во время беременности.

Полиморфизмы генов COL1A1, COL3A1 и COL4A3 могут различаться в разных популяциях по нескольким причинам, включая генетическую адаптацию, миграцию, различия в условиях окружающей среды и естественный отбор. Основные факторы, влияющие на варьирование полиморфизмов в этих генах, включают генетическую миграцию, историческую селекцию и мутации. Разнообразие и общие черты в популяциях могли развиться из-за изоляции или миграции, что привело к различному набору генов и полиморфизмов в каждой из них. Условия окружающей среды и образ жизни могут накладывать влияние на селекцию определенных генетических вариаций. Например, популяции, испытывающие сильные механические нагрузки на соединительные ткани, могут иметь отличающиеся версии генов, отвечающих за синтез коллагена. Некоторые полиморфизмы могут сохраняться в популяциях в результате естественного отбора, так как они могут обеспечивать преимущества в определенных условиях. Мутации, возникающие в результате спонтанных изменений на уровне ДНК, также могут вносить разнообразие в эти гены.

Необходимость более глубокого изучения генов коллагенов обусловлена не только их потенциалом в предсказании ИЦН, но и возможной разработкой генетически обоснованных методов профилактики и лечения этого состояния. Современные молекулярно-генетические технологии, такие как секвенирование экзома и генотипирование, открывают новые горизонты для исследования полиморфизмов COL1A1, COL3A1 и COL4A3. В будущем изучение взаимодействия генетических и экологических факторов, влияющих на риск ИЦН, может привести к более эффективным стратегиям в перинатальной медицине. Исследование полиморфизмов генов станет важным шагом к индивидуализации подходов к диагностике и лечению беременных женщин с ИЦН, а также к улучшению исходов для матерей и новорожденных.

Перспективы дальнейших исследований включают углубленное изучение механизма действия этих полиморфизмов, а также влияния на биохимические показатели маточной ткани. Разработка методов ранней диагностики, основанных на генетических маркерах, может значительно улучшить результаты беременности у женщин с риском ИЦН. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области имеют потенциальное клиническое значение, что открывает новые горизонты для индивидуализированного подхода в акушерстве.

Цель — определить распространенность полиморфизмов генов коллагенов COL1A1, COL3A1, COL4A3 у пациентов с ИЦН нетравматического (функционального) генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 100 женщин, получавших медицинскую помощь в УЗ «Витебский областной клинический родильный дом» и УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» в 2021–2024 гг. При исследовании полиморфизмов генов коллагенов COL1A1, COL3A1, COL4A3 проводили сравнение аллелей и генотипов в основной группе (72 пациента с ИЦН или небеременных, но имевших в анамнезе ИЦН) и в контрольной группе (28 беременных пациентов без ИЦН). Под нетравматической (функциональной) ИЦН понимали все случаи заболевания, когда отсутствовал анатомический субстрат несостоятельности шейки матки: хирургические вмешательства, укорачивающие шейку матки (в том числе конизация) и сопряженные с инструментальным расширением цервикального канала (три и более раз) [20].

Критерии включения в основную группу были: спонтанная одноплодная беременность, нетравматическая (функциональная) ИЦН.

Критерии исключения: травматический и смешанный генез ИЦН.

Критерии включения в контрольную группу были: спонтанная одноплодная беременность, отсутствие ИЦН.

Критерии исключения: ИЦН во время настоящей беременности и в анамнезе.

Критерии выбытия из исследования в обеих группах: отказ от дальнейшего участия.

Все пациенты принимали участие в исследовании после ознакомления с его целями и дизайном, заполнения информированного согласия. Медицинская помощь оказывалась в соответствии с национальным клиническим протоколом.

Для проведения молекулярно-генетических исследований осуществляли забор крови из локтевой вены одноразовой иглой в специальную вакуумную пробирку типа *Vacuette K2EDTA*. Забор выполняли однократно без связи с менструальным циклом. После забора кровь доставляли в лабораторию для последующего выделения лимфоцитов не позднее 1 часа от момента забора. Выделение лейкоцитов осуществляли из крови путем центрифугирования на градиенте плотности 1,077 г/мл с помощью коммерческого набора *Histopaque-1077, Sigma*. Полученные на градиенте лейкоциты снимали пипеткой и переносили в пробирку. Далее их отмывали 3-х кратно буферным раствором. Полученные таким образом лейкоциты упаковывали в эппендорфы для последующего хранения и выделения ДНК. Экстракцию ДНК из лейкоцитарной фракции венозной крови осуществляли стандартным методом с использованием коммерческого набора «Нуклеосорб В» (Праймтех, РБ) для выделения ДНК в соответствии с прилагаемой инструкцией. Выделенные образцы ДНК хранили при -20 °С. Полиморфные варианты были генотипированы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием *TaqMan* зондов.

Список исследованных полиморфизмов, а также их характеристика представлены в **таблице 1.**

ПЦР реакция проводилась на Термоциклере «iQiCycler» («BioRad», США) в 15 микролитрах реакционной смеси, содержащей (PCR-bufer, dNTP, Taq-pol и праймеры в концентрациях, рекомендованных производителями тест систем ООО «Праймтех» по программе: инкубация 95^0 — 5 мин, 95^0 — 5 с, 64^0 — 10 с, 72^0 — 20 с, цикл от 2 до 40, инкубация 72^0 — 1,5 мин.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2016) и STATISTICA (версия 12.0). Проводили проверку правильности распределения величин методами *Shapiro-Wilk's W-test u Kolmogorov-Smirnov test.* Для дальнейшего анализа применяли методы непараметрической статистики. Достоверность различий качественных признаков в исследуемых группах определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для расчета вероятности исходов использовали относительный риск (ОР, ДИ 95 %). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнили возраст и акушерский анамнез пациентов **(табл. 2).**

Таблица 1. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов, для генотипирования rs1800012 (C>A) гена COL1A1, rs1882435 (C>A) гена COL4A3, rs1800255 (G>A) гена COL3A1

Код	Последовательность	Мод. 5′	Мод. 3′
Rs0012_F	CTTGCGTGGTAGAGACAGGA	-	-
Rs0012_R	CGCTCCCATTCTCCTAGC	-	-
Rs0012_Ref	CCcCATTCCCTGGGCAG	FAM	BHQ1
Rs0012_Alt	CCaCATTCCCTGGGCAG	HEX	BHQ1
Rs2435_F	CCAAAGGGGAGAAGGTAAAA	-	-
Rs2435_R	ACTGCGGATCTTTCTGCTAC	-	-
Rs2435_Ref	Ac[LNA+C][LNA+C]TAATACTGCTTGTTTACACTGT	FAM	BHQ1
Rs2435_Alt	caaAa[LNA+C][LNA+C]TAATACTGCTTGTTTACACTGT	HEX	BHQ1
Rs0255_F	GTGAACGTGGACCTCCTG	-	-
Rs0255_R	GAATGGAATGCTGTGGAGTT	-	-
Rs0255_Ref	GTGGAgCTGGTCCCCCTGGT	FAM	BHQ1
Rs0255_Alt	gGTGGAaCTGGTCCCCCTGGT	HEX	BHQ1

Таблица 2. Акушерский анамнез у пациентов с ИЦН (основная группа) и у пациентов без ИЦН (контрольная группа) (n, %).

Группа	Возраст, лет	Б	СВ 1 триместр	СВ 2 триместр	ПН	ПР
основная	32	3	17 (23,6)	9 (12,5)	5 (6,9)	5 (6,9)
контрольная	33	3	3 (10,7)	0	0	1 (3,6)
$p \leq 0,05$			*			

Б (n) — общее количество беременностей,
СВ 1 (n, %) — самопроизвольный выкидыш в 1 триместре,
СВ 2 (n, %) — самопроизвольный выкидыш во 2 триместре,
ПН (n, %) — привычное невынашивание,
ПР (n, %) — преждевременные роды,
* достоверные различия.

В структуре причин ИЦН у пациентов основной группы были: гормональный фактор (СПКЯ, гиперандрогения) — 18 (25 %), идиопатическая ИЦН — 54 (75 %).

Полученные частоты аллелей и генотипов полиморфизмов коллагенов COL1A1, COL3A1, COL4A3 представлены в **таблице 3.**

При этом в основной группе сочетание НДСТ средней и тяжелой степени с CA гетерозиготным вариантом полиморфизма гена COL1A1 было у 28 женщин из 32 (87,5 %), с GA гетерозиготным вариантом полиморфизма гена COL3A1 — у 18 из 32 (56,3 %). В контрольной же группе сочетание НДСТ средней и тяжелой степени с CA гетерозиготным вариантом по-

Таблица 3. Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов COL1A1, COL3A1, COL4A3 у пациентов с ИЦН (основная группа) и у пациентов без ИЦН (контрольная группа) (n, %).

Полиморфизм, ген	Генотип	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=28)	p ≤ 0,05
rs1800012 (C>A) COL1A1	CC	37 (51,4)	20 (71,4)	*
	CA	30 (41,7)	8 (28,6)	*
	AA	5 (6,9)	0	
rs1800255 (G>A) COL3A1	GG	51 (70,8)	25 (89,3)	*
	GA	21 (29,2)	3 (10,7)	
	AA	0	0	
rs1882435 (C>A) COL4A3	CC	56 (77,8)	22 (78,6)	*
	CA	7 (9,7)	6 (21,4)	*
	AA	9 (12,5)	0	

* достоверные различия.

Определено, что среди пациентов с ИЦН статистически значимо чаще встречались носители CA гетерозиготного варианта полиморфизма и AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL1A1, GA гетерозиготного варианта полиморфизма гена COL3A1, AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL4A3.

Исходя из полученных данных рассчитаны отношение шансов ИЦН при носительстве указанных генотипов: COL1A1 (CA гетерозиготный вариант полиморфизма) ОШ=1,786 (S 0.482, 95 % ДИ (CI) 0.695–4.591); COL3A1 (GA гетерозиготный вариант полиморфизма гена) ОШ=3,431 (S 0.664, 95 % ДИ (CI) 0.934–12.603).

Изучили выраженность фенотипических признаков (степень тяжести) НДСТ по Кадуриной Т. И. и Керимкуловой Н. В. **(табл. 4).**

COL1A1, COL3A1, COL4A3 у пациентов с ИЦН составило 57 случаев (79,2 %).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с нетравматической (функциональной) ИЦН значимо чаще встречались носители CA гетерозиготного варианта полиморфизма и AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL1A1, GA гетерозиготного варианта полиморфизма гена COL3A1, AA гомозиготного варианта по мутантному аллелю COL4A3.
2. Статистически значимо повышает вероятность нетравматической (функциональной) ИЦН носительство CA гетерозиготного варианта полиморфизма

Таблица 4. Фенотипические признаки НДСТ у пациентов с ИЦН (основная группа) и у пациентов без ИЦН (контрольная группа) (n, %)

Фенотипические признаки НДСТ	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=28)	p ≤ 0,05
Нет признаков	22 (30,6)	17 (60,7)	*
Легкой степени	18 (25)	9 (32,1)	
Средней степени	20 (27,7)	2 (7,1)	*
Тяжелой степени	12 (16,6)	0	

* достоверные различия

лиморфизма гена COL1A1 было у 1 женщины из 2, с GA гетерозиготным вариантом полиморфизма гена COL3A1 — не было.

При анализе накопленной заболеваемости, ассоциированной с НДСТ согласно использованным шкалам, оказалось, что наиболее часто пациенты-носители значимых для реализации ИЦН аллелей полиморфизмов COL1A1, COL3A1, COL4A3 имели варикозное расширение вен нижних конечностей, миопию средней степени и сколиоз. Сочетание этих заболеваний и носительства аллелей полиморфизмов COL1A1 с ОШ=1,786 (S 0.482, 95 % ДИ (CI) 0.695–4.591) и носительство GA гетерозиготного варианта полиморфизма гена COL3A1 с ОШ=3,431 (S 0.664, 95 % ДИ (CI) 0.934–12.603).

3. До 80 % пациентов-носителей значимых для реализации нетравматической (функциональной) ИЦН аллелей полиморфизмов COL1A1, COL3A1, COL4A3 имели сочетания фенотипических проявлений НДСТ, таких как варикозное расширение вен нижних конечностей, миопию средней степени и сколиоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhattacharjee E, Thiruvengadam R, Ayushi, Das C; GARBH-Ini Team; Wadhwa N, Natchu UCM, Kshetrapal P, Bhatnagar S, Majumder PP, Maitra A. Genetic variants associated with spontaneous preterm birth in women from India: a prospective cohort study. Lancet Reg Health Southeast Asia. 2023 Apr 18; 14: 100190. doi: 10.1016/j.lansea.2023.100190. PMID: 37492417; PMCID: PMC10363490.
2. Heisecke SL, Santos MR, Malbrán MN, Kupitzki H, Mosca SM, Ribeiro ML, Leguizamon G, López Camelo JS, Gimenez LG. Environmental and genetic risk factors for preterm birth: interplays with stressful events during pregnancy. Pediatr Res. 2025 Dec; 98 (6): 2153-2159. doi: 10.1038/s41390-025-04047-4. Epub 2025 Apr 15. PMID: 40234718.
3. Wadon M, Modi N, Wong HS, Thapar A, O'Donovan MC. Recent advances in the genetics of preterm birth. Ann Hum Genet 2020; 84: 205–213. https://doi.org/10.1111/ahg.12373
4. Yang, S. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for LIving FEtuses (ILIFE) trial / S. Yang, R. Ni, Y. Lu [et all] // Trials. 2020 Sep 9; 21 (1): 771. doi: 10.1186/s13063-020-04716-1.
5. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J Rheumatol. 2000 Jul; 27 (7): 1777-9. PMID: 10914867
6. The Brighton Diagnostic Criteria for Ehlers-Danlos syndrome (EDS) https://edswellness.org/the-brighton-diagnostic-criteria-for-ehlers-danlos-syndrome-eds/
7. Смольнова, Т.Ю. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Урология. – 2001. – №2. – С. 25–30.
8. Смольнова, Т.Ю. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова, С.В. Савельев, В.Л. Гришин [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Том 79, № 11. – С. 83–88.
9. Калмыкова, А.С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей / А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, Н.А. Федько // Ставрополь: СтГМА, 2009. – 318 с.
10. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
11. Керимкулова, Н.В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, И.С. Владимирова // Земский врач. – 2013. – Том 2, № 19. – С. 34–38.
12. Керимкулова, Н.В. Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, О.А. Громова [и др.] // Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации изобретение №0002539996 от 27.01.2015.
13. Volozonoka, L. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation / Volozonoka L, Rots D, Kempa I, Kornete A, Rezeberga D, et al. // PLOS ONE 15(3): e0230771. – 2020. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230771
14. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. Placenta. 2009 Mar; 30 (3): 207-15. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.007. Epub 2009 Jan 18. PMID: 19152976; PMCID: PMC2673455.
15. Kurniawati EM, Rahmawati NA, Widyasari A. COL3A1 Gene Polymorphism and Its Impact on Female Pelvic Organ Prolapse. Med Sci Monit. 2025 Jan 16;31:e946367. doi: 10.12659/MSM.946367. PMID: 39815606; PMCID: PMC11749065.
16. Shi, J.W., Lai, Z.Z., Yang, H.L., Yang, S.L., Wang, C.J., Ao, D., Ruan, L.Y., Shen, H.H., Zhou, W.J., Mei, J., Fu, Q., Li, M.Q. (2020). Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. International Journal of Biological Sciences, 16 (12), 2220-2234. https://doi.org/10.7150/ijbs.45586.
17. Gosselink, Margriet & Snoek, Rozemarijn & Cerkauskaite-Kerpauskiene, Agne & Bakel, Sophie & Vollenberg, Renee & Groen, Henk & Cerkauskiene, Rimante & Miglinas, Marius & Attini, Rossella & Tory, Kalman & Claes, Kathleen & Calsteren, Kristel & Servais, Aude & Jong, Margriet & Gillion, Valentine & Vogt, Liffert & Mastrangelo, Antonio & Furlano, Mónica & Torra, Roser & Eerde, Albertien. (2024). Reassuring pregnancy outcomes in women with mild COL4A3-5 related disease (Alport Syndrome) as the genetic type of disease can aid personalized counseling. Kidney International. 105. 10.1016/j.kint.2024.01.034.
18. Colman M, Castori M, Micale L, Ritelli M, Colombi M, Ghali N, Van Dijk F, Marsili L, Weeks A, Vandersteen A, Rideout A, Legrand A, Frank M, Mirault T, Ferraris A, Di Giosaffatte N, Grammatico P, Grunert J, Frank C, Symoens S, Syx D, Malfait F. Atypical variants in COL1A1 and COL3A1 associated with classical and vascular Ehlers-Danlos syndrome overlap phenotypes: expanding the clinical phenotype based on additional case reports. Clin Exp Rheumatol. 2022 May;40 Suppl 134(5):46-62. doi: 10.55563/clinexprheumatol/kzkq6y. Epub 2022 May 18. PMID: 35587586.
19. Alves APVD, Freitas AB, Levi JE, Amorim Filho AG, Franco LAM, Hoshida MS, Patiño EG, Francisco RPV, Carvalho MHB. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFB1 polymorphisms in cervical insufficiency. J Perinat Med. 2021 Feb 8; 49 (5): 553–558. doi: 10.1515/jpm-2020-0320. PMID: 33550735.
20. Особенности оказания медицинской помощи беременным женщинам с истмико-цервикальной недостаточностью травматического генеза / Е.А. Мицкевич [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2024. – № 2 (44). – С. 107–110.

Поступила: 19.03.2026 г.
Принята в печать: 29.05.2026 г.

УДК 618.11-006.55:618.2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. В. Корсак[1], Л. М. Небышинец[2]
[1]УЗ «Молодечненская центральная районная больница»,
[2]УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
С целью оценки влияния различных фенотипов синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) на течение беременности проведено обследование 36 пациенток. В экспонированную группу вошли 24 беременные с СПКЯ: IA подгруппа — «андрогенные» фенотипы СПКЯ — 10 беременных; IБ подгруппа — «неандрогенный» фенотип СПКЯ — 14 беременных. В неэкспонированную группу вошли 12 беременных без СПКЯ. Проведенное исследование показало, что беременные пациентки с СПКЯ имеют высокую степень соматической коморбидности, среди которых превалируют заболевания системы кровообращения. Установлено, что риск угрозы прерывания возрастает в 2,8 раза при наличии СПКЯ у беременной и в 3,1 раза — при его «неандрогенном» фенотипе. Наличие «андрогенных» фенотипов СПКЯ коррелирует с более частым развитием анемии в первой половине беременности, тогда как при «неандрогенном» фенотипе повышается частота инфекционных заболеваний нижних отделов генитального тракта.
Таким образом, при подготовке к беременности ключевым направлением у пациенток с СПКЯ является разработка комплексных персонализированных стратегий, включающих прегравидарную коррекцию выявленных метаболических, гормональных нарушений, в том числе, проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также обеспечение дифференцированного акушерского сопровождения на последующих этапах с целью предупреждения осложнений гестации.
Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, осложнения беременности, соединительнотканная дисплазия.*

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR THE COMPLICATED COURSE OF THE FIRST HALF OF PREGNANCY

N. V. Korsak[1], L. M. Nebyshinets[2]
[1]Healthcare Institution "Molodechno Central District Hospital"
[2]Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
In order to assess the effect of various phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) on the course of pregnancy, 36 patients were examined. The exposed group included 24 pregnant women with PCOS: IA subgroup — "androgenic" PCOS phenotypes — 10 pregnant women; IB subgroup — "nonandrogenic" PCOS phenotype — 14 pregnant women. The unexposed group included 12 pregnant women without PCOS. The study showed that pregnant patients with PCOS have a high degree of somatic comorbidity, among which diseases of the circulatory system prevail. It was found that the risk of threatened abortion increases 2.8 — fold in the presence of PCOS in a pregnant woman and 3.1 — fold in the presence of its "nonandrogenic" phenotype. The presence of "androgenic" PCOS phenotypes correlates with a more frequent development of anemia in the first half of pregnancy, whereas with the "nonandrogenic" phenotype, the incidence of infectious diseases of the lower genital tract increases.
Thus, when preparing for pregnancy, the key focus for patients with PCOS is the development of comprehensive personalized strategies, including pre-emergency correction of identified metabolic and hormonal disorders, including manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, as well as providing differentiated obstetric support at subsequent stages in order to prevent gestational complications.
Key words: *polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, pregnancy complications, connective tissue dysplasia.*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, СПКЯ встречается у 10–13 % женщин. Несмотря на то, что патология выявляется в среднем у каждой десятой женщины в мире, уровень ее диагностики остается критически низким — около 70 % случаев заболевания остаются недиагностированными [1].

Согласно Роттердамскому консенсусу (2003), принятому экспертами ESHRE и ASRM, для верификации СПКЯ необходимо наличие как минимум двух из трех следующих критериев: олигоановуляция, гиперандрогения (подтвержденная лабораторно или клинически), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [2]. В 2023 году были опубликованы обновленные рекомендации Международного руководства по СПКЯ, в котором одобрено использование уровня антимюллерова гормона в качестве альтернативы УЗИ для постановки диагноза у взрослых [3].

В зависимости от наличия вышеперечисленных критериев, выделяют четыре фенотипа СПКЯ. К ним относятся фенотип A (гиперандрогения, овуляторная дисфункция и наличие поликистозных яичников при УЗИ), фенотип B (гиперандрогения и овуляторная дисфункция), фенотип C (гиперандрогения и наличие поликистозных яичников при УЗИ) и фенотип D (овуляторная дисфункция и наличие поликистозных яичников при УЗИ) [2, 4].

Следует отметить, что СПКЯ ассоциирован не только с повышенным риском развития бесплодия и гиперпластических процессов эндометрия, но также и метаболических нарушений (инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания), онкологических заболеваний (рак эндометрия, некоторые формы рака молочной железы), нарушений психологического статуса (тревожность, депрессия, расстройства сна и пищевого поведения), андогензависимой дермопатии (акне, гирсутизм, алопеция), чему в значительной мере способствует наличие у 40–85 % женщин с СПКЯ избыточной массы тела и ожирения [3, 4, 5].

На протяжении десятилетий бесплодие и проблемы с обменом веществ были основными проблемами для женщин с СПКЯ. Однако в настоящее время все больше данных свидетельствует о высокой распространенности осложнений беременности у этих женщин. Независимо от возраста и индекса массы тела беременные женщины с СПКЯ имеют повышенный риск патологической прибавки массы тела, выкидыша, гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии во время беременности и преэклампсии, задержки роста плода и более низкой массы тела новорожденного при рождении, преждевременных родов, родоразрешения путем операции кесарево сечение [3, 6, 7, 8, 9, 10]. Повышенный риск неблагоприятных акушерских осложнений, наблюдаемый у женщин с СПКЯ, значительно варьирует в зависимости от различных фенотипов и особенностей СПКЯ [11].

Тем не менее, в практической деятельности наличие различных фенотипов СПКЯ у женщины не рассматривается как независимый фактор риска осложнений беременности, что обусловливает актуальность изучения данной проблемы с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное когортное сравнительное исследование среди пациенток, находившихся под наблюдением в женской консультации в связи с беременностью.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе учреждения здравоохранения «Молодечненская центральная районная больница», Республика Беларусь. Оценивали наличие осложнений в первой половине беременности, особенности менструальной функции, наличие гинекологической и сопутствующей патологии.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (выписка из протокола № 8 от 07. 05. 2024). Всех пациенток ознакомили с целью исследования, и все беременные подписали информированное согласие на участие в исследование.

Критерии включения пациенток в основную группу: наличие беременности 8 недель и более; установленный диагноз СПКЯ; одноплодная беременность; возраст пациенток 18–45 лет.

Критерии включения в группу сравнения: наличие беременности 8 недель и более; наличие регулярного менструального цикла; одноплодная беременность; возраст пациенток 18–45 лет; отсутствие СПКЯ и бесплодия, связанного с отсутствием овуляции, преждевременных родов в анамнезе.

Критерии исключения: многоплодная беременность; наличие предраковых и злокачественных новообразований; никотиновой, алкогольной, наркотической зависимости; заболеваний эндокринной системы (гиперандрогения надпочечникового генеза, андрогенсекретирующие новообразования, врожденная дисфункция коры надпочечников, сахарный диабет 1 и 2 типов на инсулинотерапии, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гиперпролактинемия); заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации.

Подбор участников в группы

В исследование включены 36 пациенток, которые были разделены на две группы. Основную «экспонированную» группу составили 24 беременные с СПКЯ. В группу сравнения — «неэкспонированную» — вошли 12 беременных без СПКЯ. С учетом наличия гиперандрогении (ГА) у пациенток с СПКЯ были выделены две подгруппы экспонированной группы: IA подгруппа — «андрогенные» фенотипы СПКЯ — беременные с СПКЯ и ГА (n=10); IБ подгруппа — «неандрогенный» фенотип СПКЯ — беременные с СПКЯ без ГА (n=14). Среди беременных с «андрогенными» фенотипами 8/10 (80 %) беременных были с фенотипом A и 2/10 (20 %) — с фенотипом C, пациенток с фенотипом B не было.

Основные показатели исследования

Различия акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, осложнения первой половины беременности, влияние фенотипов СПКЯ на течение первой половины беременности в исследуемых группах.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования получить не предполагалось.

Методы исследования/оценки целевых показателей

Пациенткам выполняли клинические и инструментальные методы исследования, в том числе, сбор анамнеза и изучение жалоб, общий медицинский и гинекологический осмотр, антропометрию, включающую измерение веса тела (кг), роста, изучение особенностей течения первой половины беременности.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, которые могли бы исказить результаты, исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациенток.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 12.0» (StatSoft, США), «Microsoft Office, Excel 2016». Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения (M (SD)), параметры, имеющие распределение отличное от нормального, в формате медианы и интерквартильного интервала (Me (Q1; Q3)), качественные показатели представлены в виде частоты (%). Распределение большинства признаков подчинялось непараметрическим законам, поэтому для сравнения количественных данных двух независимых групп применяли непараметрический метод статистического анализа тест Манна-Уитни. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применялся критерий Краскела-Уоллиса. По категориальным признакам межгрупповые сравнения проводили при помощи критерия Хи-квадрат для произвольных таблиц, попарно группы сравнивали при помощи точного двустороннего критерия Фишера, так как при многих сравнениях в таблицах, доля ячеек таблицы с ожидаемым числом наблюдений менее 5 превышала 20 %. Оценивали относительный риск (ОР) и статистическую значимость относительного риска, исходя из значений 95 % доверительного интервала (ДИ). При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика групп исследования. Всего в исследование вошли 36 женщин от 19 до 42 лет, средний возраст составил 29,0 (5,2) лет. Женщины с СПКЯ имели средний возраст 28,0 (25,0; 32,5) лет, беременные неэкспонированной группы — 31,0 (26,0; 33,0) лет ($p>0,05$). Пациентки сравниваемых групп не различались по росто-весовым показателям: средние рост и вес женщин в экспонированной группе составили 168 (164;174) см и 70,2 (62,9; 78,8) кг, в неэкспонированной группе — 164 (162; 173) см и 61,5 (54,1; 65,6) кг соответственно ($p>0,05$). Статистически значимых различий индекса массы тела в обеих группах установлено не было, однако в группе пациенток с СПКЯ индекс массы тела был выше — 24,1 (21,2; 27,1), чем в группе женщин без СПКЯ — 23,4 (20,0; 24,9) ($p>0,05$). Кроме этого, избыточная масса тела и ожирение были установлены у 9/24 (37,5 %) беременных в экспонированной группе и у 3/12 (25 %) пациенток в неэкспонированной группе ($p>0,05$). Статистических различий в возрасте, весовых и ростовых показателях при межгрупповых сравнениях не выявлено **(табл. 1).** При изучении степени оволосения по шкале Ferriman-Gallway у беременных с СПКЯ и ГА было установлено, что избыточное оволосение присутствовало у 7/10 (70 %) женщин этой подгруппы.

Данные об особенностях менструальной функции представлены в **таблице 2.** При изучении характеристик менструальной функции в исследуемых группах отмечено, что у всех обследованных женщин возраст менархе колебался в интервале 12–18 лет. Средний возраст наступления менархе составил 13,0 (12,0; 14,0) лет у беременных с СПКЯ и 14,0 (13,0; 15,5) лет в неэкспонированной группе ($p<0,05$).

Таблица 1. Возраст и весо-ростовые показатели в исследуемых группах

Признак	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий**
	подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Возраст* (лет)	29,5 (27,0; 33,0)	26,0 (25,0; 31,0)	31,0 (26,0; 32,5)	p=0,22
Рост* (см),	165 (162; 170)	168 (164; 171)	164 (161; 171)	p=0,18
Масса тела до беременности* (кг)	69,1 (57,2; 83,0)	70,2 (64,0; 77,1)	62,2 (56,6; 65,4)	p=0,22
Индекс массы тела*	24,3 (21,2; 27,4)	23,8 (21,2; 26,2)	23,4 (20,0; 24,9)	p=0,56

* медиана (интерквартильный интервал),

**значимость различий определена согласно тесту Краскела-Уоллиса

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у обследованных беременных

Показатели	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий***
	подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Menarche* (лет)	13,0 (12,0; 13,0)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (13,0; 15,5)	p=0,014##
Дисменорея**	100 (10)	78,6 (11)	50 (6) P=0,025***	P=0,025*** $p_{1А-Н}$=0,015#, $p_{1Б-Н}$=0,000#
Регулярный менструальный цикл**	40 (4)	14,3 (2)	100 (12) p<0,001***	p<0,001*** $p_{1А-Н}$=0,003#, $p_{1Б-Н}$=0,000#
Средняя продолжительность менструального цикла* (дней)	37,5 (31,0; 76,0)	60,0 (39,0; 90,0)	28,0 (28,0; 28,0)	p<0,001## $p_{1А-Н}$=0,000#, $p_{1Б-Н}$=0,000#
Менструальный цикл (дни)				
24–38**	50 (5)	21,4 (3)	100 (12)	p<0,001*** $p_{1А-Н}$=0,009#, $p_{1Б-Н}$=0,000#
>38**	50 (5)	78,6 (11)	0 (0)	
Менструации (объем)				
Умеренные**	100 (10)	100 (14)	66,7 (8)	p=0,012***
Обильные**	0 (0)	0 (0)	33,3 (4)	

* медиана (интерквартильный интервал)
** доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком)
***значимость различий определена согласно тесту хи-квадрат для произвольных таблиц
достоверность различий определена согласно точному двустороннему критерию Фишера
значимость различий определена согласно тесту Краскела-Уоллиса

Согласно наблюдениям, у большинства обследованных женщин менструации начались своевременно: у 22/24 (91,7 %) женщин с СПКЯ и у 8/12 (66,7 %) беременных без СПКЯ (p>0,05), при этом у беременных экспонированной группы в дальнейшем сформировался ряд нарушений, которые чаще всего проявлялись олигоаменореей, с максимальной длительностью менструального цикла 70 дней. Регулярный менструальный цикл был отмечен у 6/24 (25 %) женщин с СПКЯ и у 12/12 (100 %) женщин неэкспонированной группы (p<0,001). Статистически значимые различия также были установлены при межгрупповых сравнениях в трех изучаемых группах (p<0,001). Средняя продолжительность менструального цикла у беременных экспонированной и неэкспонированной групп имела статистически значимые различия, составляя соответственно 60,0 (33,5; 90,0) и 28,0 (28,0; 28,0) дней (p=0,000).

При анализе болезненности менструации были выявлены статистически значимые межгрупповые различия (p=0,025). При попарном сравнении установлены значимые различия между беременными подгруппы 1А и пациентками неэкспонированной группы: дисменорею отмечали 10/10 (100 %) беременных с СПКЯ и ГА и 6/12 (50 %) женщин без СПКЯ (p=0,015).

Данные об акушерском анамнезе обследованных беременных представлены в **таблице 3.** При изуче-

Таблица 3. Акушерский анамнез беременных, вошедших в исследование

Данные анамнеза	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий**
	подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Паритет родов				
0*	70 (7)	85,7 (12)	75 (9)	p=0,634
1*	20 (2)	14,3 (2)	25 (3)	p=0,723
2*	10 (1)	0 (0)	0 (0)	p=0,263
Кесарево сечение*	0 (0)	7,1 (1)	0 (0)	p=0,446
Аборты				
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе*	30 (3)	0 (0)	0 (0)	p=0,015
Несостоявшийся выкидыш*	30 (3)	7,1 (1)	8,3 (1)	p=0,222

* доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком)
** значимость различий определена согласно тесту хи-квадрат для произвольных таблиц

нии акушерского анамнеза было установлено, что отягощенный акушерский анамнез имели 6/10 (60 %) беременных женщин подгруппы 1А, 1/14 (7,1 %) беременных подгруппы 1Б, 1/12 (8,3 %) пациенток неэкспонированной группы (p=0,004).

Частота встречаемости несостоявшегося выкидыша составила для двух подгрупп экспонированной группы и неэкспонированной группы 30%, 7,1 и 8,3 % соответственно (p>0,05). Самопроизвольный выкидыш встречался только у 3/10 (30 %) беременных подгруппы 1А (p<0,05). Таким образом, во всех изучаемых группах пациенток были беременности, закончившиеся прерыванием беременности, но значительно чаще невынашивание беременности встречалось у беременных с СПКЯ и ГА (у 6/10 (60 %) женщин), как в сравнении с беременными с СПКЯ без ГА (p=0,009), так и в сравнении с беременными неэкспонированной группы (p=0,02). По паритету родов и методу родоразрешения при предыдущих беременностях изучаемые группы между собой не различались (p>0,05).

Частота встречаемости отдельных видов гинекологической патологии у пациенток, вошедших в исследование, представлена в **таблице 4.** При анализе полученных данных было установлено, что в структуре гинекологических заболеваний у женщин с СПКЯ преобладало бесплодие — 19/40 (47,5 %) случаев заболеваний.

Средняя продолжительность бесплодия в экспонированной группе составила от 1 до 8 лет, и составила в подгруппе 1А — 2,3 (1,0; 5,0) лет, в подгруппе 1Б — 2,2 (1,0; 5,0) лет (p>0,05). Бесплодие встречалось у 19/24 (79,2 %) женщин с СПКЯ. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с СПКЯ без ГА первичное бесплодие встречалось несколько чаще — у 9/11 (81,8 %) пациенток, в то время как у беременных с СПКЯ и ГА — у 5/8 (62,5 %) женщин (p>0,05). В группе женщин с СПКЯ преобладал эндокринный фактор бесплодия, в группе без СПКЯ не было отмечено эндокринного фактора (критерий исключения), бесплодие было связано с мужским фактором бесплодия.

Полип тела матки в анамнезе и привычный выкидыш встречались только у пациенток подгруппы 1А, по этим нозологиям установлены статистически значимые межгрупповые различия (p<0,05).

У пациентов экспонированной группы с бесплодием в анамнезе наступление беременности в естественном цикле отмечено у 10/19 (52,6 %) женщин, у 5/19 (26,3 %) — после экстракорпорального оплодотворения, у 4/19 (21,1 %) — после контролируемой индукции овуляции (21 %). У пациентов неэкспонированной группы с бесплодием наступление беременности в естественном цикле у 4/4 (100 %) женщин.

В целом, гинекологическая патология у женщин экспонированной группы встречалась чаще — среднее число гинекологических заболеваний на одну женщину составило 1 (0; 2), в то время как у беременных неэкспонированной группы — 1 (0; 1) (p>0,05).

В структуре экстрагенитальных заболеваний **(табл. 5)** у женщин экспонированной группы преобладали болезни системы кровообращения — 26/83 (31,3 %) случаев, а у беременных неэкспонированной группы ведущими в структуре сопутствующей патологии были болезни эндокринной системы — 11/27 (40,7 %) случаев заболеваний (p<0,05).

Среди болезней кровообращения у беременных с СПКЯ доминировали состояния, ассоциирующиеся с соединительнотканной дисплазией (пролапс митрального клапана, неревматическая недостаточность трехстворчатого клапана, тахикардия неуточненная (синусовая), предсердная преждевременная деполяризация, врожденная аномалия сердечных камер

Таблица 4. Гинекологическая патология у беременных, вошедших в исследование

Нозология, код МКБ-10	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий, p**
	подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Лейомиома матки, D25*	10 (1)	14,3 (2)	0 (0)	p=0,412
Аденомиоз, N80.0*	0 (0)	7,1 (1)	8,3 (1)	p=0,660
Эндометриоз яичников, N80.1*	0 (0)	7,1 (1)	8,3 (1)	p=0,660
Фолликулярная киста яичника, N83.0*	10 (1)	0 (0)	25 (3)	p=0,144
Хронический сальпингит и оофорит, N70.1*	10 (1)	14,3 (2)	8,3 (1)	p=0,883
Полип тела матки, N84.0*	30 (3)	0 (0)	0 (0)	p=0,015
Полип шейки матки, N84.1*	0 (0)	0 (0)	8,3 (1)	p=0,358
Эктропион и эрозия шейки матки, N86*	20 (2)	14,3 (2)	8,3 (1)	p=0,733
Воспалительные болезни шейки матки, N72*	0 (0)	7,1 (1)	8,3 (1)	p=0,660
Слабовыраженная дисплазия шейки матки, N87.0*	10 (1)	0 (0)	0 (0)	p=0,263
Женское бесплодие (всего)*	80 (8)	78,6 (11)	33,3 (4)	p=0,027
Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, N97.0*	20 (2)	35,7 (5)	0 (0)	p=0,072
Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами, N97.4*	0 (0)	0 (0)	33,3 (4)	p=0,012
Другие формы женского бесплодия (сочетанные и комбинированные) 97.8*	60 (6)	42,9 (6)	0 (0)	p=0,008
Привычный выкидыш, N96*	30 (3)	0 (0)	0 (0)	p=0,015

* доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком)

** значимость различий определена согласно тесту хи-квадрат для произвольных таблиц

Таблица 5. Структура сопутствующей патологии у обследованных беременных

Нозология	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий, p**
	подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Заболевания органов дыхания*	19,4 (7)	23,4 (11)	14,8 (4)	p=0,670
Болезни органов пищеварения*	5,6 (2)	8,5 (4)	7,4 (2)	p=0,876
Болезни системы кровообращения*	38,9 (14)	25,5 (12)	7,4 (2)	p=0,018
Болезни мочевыделительной системы*	2,8 (1)	6,4 (3)	3,7 (1)	p=0,716
Болезни эндокринной системы*	19,4 (7)	12,8 (6)	40,7 (11)	p=0,018
Болезни глаза*	13,9 (5)	21,3 (10)	18,5 (5)	p=0,660
Доброкачественное новообразование молочной железы (фиброаденома)*	0 (0)	2,1 (1)	7,4 (2)	p=0,192

* доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком)
** значимость различий определена согласно тесту хи-квадрат для произвольных таблиц

и соединений неуточненная и др.) 25/26 (96,2 %) случаев заболеваний [13]. Как известно, в возникновении СПКЯ решающую роль играет врожденное нарушение цирхорального ритма секреции гонадолиберина, которое сопровождается повышением уровня лютеинизирующего гормона и снижением содержания фолликулостимулирующего гормона.

Предрасположенность к такой гормональной дисрегуляции формируется еще во внутриутробном периоде — под воздействием неблагоприятных факторов на 5-й неделе беременности, когда происходит закладка гипоталамо-гипофизарной системы и яичников. Важно отметить, что этот этап эмбриогенеза совпадает с формированием соединительной ткани, поэтому патологические воздействия в данный срок гестации могут привести и к развитию дисплазии соединительной ткани у ребенка, преимущественно в ее недифференцированной форме [14]. Таким образом, с одной стороны, на этапе прегравидарной подготовки у женщин с СПКЯ для снижения риска осложнений в период гестации целесообразно оценить наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с последующей коррекцией выявленных нарушений, с другой стороны, при обнаружении признаков НДСТ у девочек подросткового возраста необходимо исключить патологию яичников для ранней верификации СПКЯ и предотвращения его дальнейшего развития.

При анализе полученных данных было также установлено, что наиболее соматически отягощенными были женщины с СПКЯ и ГА — индекс соматической заболеваемости составил 3,6 заболеваний на 1 женщину, в то время как у беременных с СПКЯ без ГА — данный показатель составил 3,4, а в неэкспонированной группе — 2,2 заболевания на 1 пациентку.

Гестационные осложнения в первой половине беременности в исследуемых группах женщин представлены в **таблице 6.** При межгрупповом сравнении установлены статистически значимые различия по частоте угрозы невынашивания у обследованных беременных: угрожающий выкидыш диагностировался у 17/24 (70,8 %) женщин экспонированной группы и у 3/12 (25 %) беременных без СПКЯ (p=0,014).

Для оценки связи между СПКЯ и угрозой прерывания беременности рассчитывался относительный риск — ОР, для оценки значимости относительного риска — границы 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ): выявленная связь расценивалась как статистически значимая (p<0,05), если доверительный интервал не включал 1. При анализе полученных данных было установлено, что риск угрозы невынашивания беременности в первой половине беременности у пациенток с СПКЯ в сравнении с женщинами без СПКЯ оказался статистически значимо в 2,8 (95 % ДИ: 1,03–7,80) раза выше (p<0,05).

Статистически значимо чаще угроза невынашивания встречалась у женщин с СПКЯ без ГА в сравнении с беременными неэкспонированной группы: у 11/14 (78,6 %) и 3/12 (25 %) соответственно (p<0,05). Для оценки связи между СПКЯ без ГА и угрозой прерывания беременности также рассчитывался относительный риск: при анализе полученных данных было установлено, что риск угрозы невынашивания в первой половине беременности у пациенток с СПКЯ без ГА в сравнении с беременными без СПКЯ оказался статистически значимо в 3,1 (95 % ДИ: 1,14–8,69) раза выше (p<0,05).

Вместе с тем, было также установлено, что беременные с СПКЯ и гиперандрогенией, у которых течение беременности осложнилось угрозой невынашивания, госпитализировались чаще, чем беременные других групп с угрозой прерывания: так, в подгруппе 1А среднее количество госпитализаций на 1 беременную составило 2 (2; 3) случая, в подгруппе 1Б и в неэкспонированной группе — 1 (1; 2) случай госпитализации на 1 беременную (p>0,05). Данный факт может быть связан с тем, что у женщин с СПКЯ и ГА в анамнезе чаще встречался привычный выкидыш (p<0,05), и в этой подгруппе чаще выполнялись лечебно-диагностические манипуляции по поводу полипов тела матки (p<0,05). Как известно, внутриматочные вмешательства до беременности могут повышать риск осложнений во время гестации, включая, в т. ч. угрозу прерывания беременности, что связано с потенциальным повреждением эндометрия, развитием воспалительных процессов, формированием спаек и другими патологическими изменениями в полости матки [12].

Таблица 6. Гестационные осложнения в первой половине беременности у обследованных пациенток

Диагноз	Код МКБ-10	Экспонированная группа (N=24)		Неэкспонированная группа (N=12)	Значимость различий, p**
		подгруппа 1А (N=10)	подгруппа 1Б (N=14)		
Угрожающий аборт*	O 20.0	60 (6)	78,6 (11)	25 (3)	p=0,023**
Анемия*	O 99.9	40 (4)	14,3 (2)	25 (3)	$p_{1б-н}$=0,016#
Недостаточность железа*	E 61.1	10 (1)	21,4 (3)	0 (0)	p=0,358**
Инфекции половых путей*	O 23.5	20 (2)	50 (7)	33,3 (4)	p=0,221**
Всего		7	14	6	p=0,312**

** доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком)
** значимость различий определена согласно тесту хи-квадрат для произвольных таблиц
# значимость различий определена согласно точному двустороннему критерию Фишера

Таким образом, несмотря на то, что угроза невынашивания встречалась чаще у женщин подгруппы 1Б в сравнении с беременными неэкспонированной группы (p=0,016), пациентки подгруппы 1А с осложненным угрозой прерывания течением беременности госпитализировались чаще, чем беременные с угрозой при СПКЯ без ГА (p=0,054).

Железодефицитные состояния отмечены у 10/24 (41,7 %) беременных экспонированной группы и у 3/12 (25 %) в неэкспонированной группе (p>0,05). При этом, анемия в первой половине беременности у беременных с СПКЯ и гиперандрогенией встречалась в 2,8 раза чаще, чем у пациенток с СПКЯ и без гиперандрогении (p>0,05).

Известно, что андрогены могут оказывать прямое и косвенное воздействие на эритропоэз — процесс образования эритроцитов. Исследования показывают, что избыток андрогенов может подавлять пролиферацию костномозговых предшественников эритроидных клеток, что приводит к снижению количества эритроцитов. Кроме того, андрогены могут влиять на усвоение глюкозы и синтез мРНК в эритроидных клетках, нарушая их дифференцировку и созревание. В то же время тестостерон способен ингибировать секрецию гепсидина – пептида, регулирующего метаболизм железа. Это теоретически может увеличивать биодоступность железа и способствовать повышению уровня гемоглобина. Однако при гиперандрогении этот механизм часто оказывается недостаточным для компенсации негативного влияния на кроветворение [15].

У женщин с СПКЯ без гиперандрогении инфекционные заболевания нижних половых путей встречались чаще, чем у пациенток с СПКЯ и гиперандрогенией и беременных без СПКЯ в 2,5 и 1,5 раза соответственно (p>0,05). Как известно, СПКЯ часто сопровождается нерегулярными менструациями, что нарушает физиологические изменения в клетках эпидермиса репродуктивных путей. В норме регулярные колебания уровня эстрогена и прогестерона поддерживают сбалансированное микроокружение во влагалище, включая состав микробиоты. При СПКЯ этот баланс нарушается, что создает условия для роста условно-патогенных микроорганизмов. Кроме этого, установлено, что у женщин с СПКЯ наблюдается снижение количества лактобацилл — ключевых бактерий, обеспечивающих защиту влагалища от патогенов. Одновременно может увеличиваться численность таких микроорганизмов, как *Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis и Prevotella,* которые рассматриваются как потенциальные патогены во влагалище и цервикальном канале. Этот дисбиоз способствует развитию бактериального вагиноза и других воспалительных процессов [16]. Известно, что андрогены могут стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток влагалища и, таким образом улучшать барьерные функции эпителия, делая его более устойчивым к повреждениям и инфекциям, поскольку пролиферация эпителия способствует поддержанию целостности слизистой оболочки, что затрудняет адгезию и проникновение патогенов. Кроме этого, исследованиями продемонстрировано, что экзогенное введение тестостерона может индуцировать рост лактофлоры, а увеличение доли лактобактерий в микробиоме влагалища снижает вероятность колонизации патогенами [17]. Таким образом, за счет наличия гиперандрогении при СПКЯ некоторые из негативных эффектов, присущих СПКЯ и его роли в развитии инфекционных заболеваний половых путей, могут компенсироваться за счет положительных изменений в эпителии и микробиоме, описанных выше.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой степени гинекологической и соматической коморбидности у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Среди соматических заболеваний превалируют заболевания системы кровообращения. Наличие СПКЯ ассоциировано с более высоким индексом соматической заболеваемости: 3,6 заболевания на одну женщину против 2,2 в группе пациенток без СПКЯ.

Установлено, что СПКЯ выступает значимым фактором риска невынашивания беременности: риск угрозы прерывания возрастает в 2,8 раза при наличии данного синдрома у беременной и в 3,1 раза — при его «неандрогенном» фенотипе. У пациенток с «андрогенными» фенотипами СПКЯ при возникновении угрозы прерывания беременности отмечается большая потребность в стационарном лечении по сравнению с беремен-

ными с СПКЯ без гиперандрогенемии, столкнувшимися с аналогичными осложнениями.

Наличие гиперандрогении при СПКЯ коррелирует с более частым развитием анемии в первой половине беременности, тогда как при отсутствии гиперандрогении при СПКЯ повышается частота инфекционных заболеваний нижних отделов генитального тракта.

Поскольку недифференцированная дисплазия соединительной ткани сама по себе может усугублять течение беременности у женщин с СПКЯ, на этапе прегравидарной подготовки важно своевременно выявлять и корректировать это состояние для снижения частоты осложнений в гестационном периоде.

Таким образом, учитывая специфику СПКЯ и связанные с ним риски, оптимальным решением для женщин с СПКЯ, планирующих беременность, является разработка комплексных индивидуализированных стратегий: от прегравидарной коррекции метаболических и гормональных нарушений до дифференцированного акушерского сопровождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polycystic ovary syndrome [Electronic resource]. World Health Organization, 2026. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome (date of access March 22, 2026).
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. – 2004. – Vol. 81. – P. 19–25.
3. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 / H. Teede [et al.]. – Melbourne: Monash University, 2023. – 258 p.
4. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome / T. Johnson [et al.]. – Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2012. – 14 p.
5. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Абсатарова Ю. С. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 2. – С. 112–127.
6. Boomsma C. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome / C. Boomsma [et al.] // Human Reproduction Update. – 2006 – Vol. 12. – No. 6. – P. 673–683.
7. Kjerulff L. E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis / L. E. Kjerulff [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2011 – Vol. 204. – No. 6. – P. 558.e1-558.e6.
8. Qin J. Z. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. Z. Qin [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2013 – Vol. 11. – P. 1–14.
9. Yu H. F. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / H. F. Yu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016 – Vol. 95. – P. 1–14.
10. Khomami B. Systematic review and meta-analysis of birth outcomes in women with polycystic ovary syndrome / B. Khomami [et al.] // Nature Communications. – 2024 – Vol. 15. – P. 1–11.
11. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F: Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. Fertil Steril. 2010, 94 (5): 1805–1811. 10.1016/j.fertnstert.2009.10.043.
12. Салов И. А., Наумова Ю. Б., Ломовицкая М. В. Оптимизация внутриматочных вмешательств при самопроизвольном аборте // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – 18 (3). – С. 352–364. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.522)
13. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани [Текст]: национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т; [авт.-разраб.: Трисветова Е. Л. и др.]. – Минск: ДокторДизайн, 2015. – 59 с.
14. Терещенко И. В. Синдром поликистозных яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 184–189. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.184-189
15. Al-Sharefi A, Mohammed A, Abdalaziz A and Jayasena CN (2019). Androgens and Anemia: Current Trends and Future Prospects. Front. Endocrinol. 10:754. doi: 10.3389/fendo.2019.00754).
16. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, Zhang Y, Ma C, Ding J and Hua K (2022). Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. Front. Endocrinol. 13:808508. doi: 10.3389/fendo.2022.808508).
17. Доброхотова Ю. Э., Шадрова П. А., Комагоров В. И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 214–221. doi: 10.26442/20795696.2021.3.200905.

Поступила: 23. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618.2:159.9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗНАЧИМОСТЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОДОИНДУКЦИИ

В.Н. Сидоренко, И.Г. Родцевич, В.Ю. Помилёнок, А.В. Чеботаронок
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
Введение. В современном акушерстве отмечается рост частоты пре- и индукции родов (далее — родоиндукции), что определяет актуальность поиска факторов, влияющих на ее эффективность. Психоэмоциональное состояние беременной может рассматриваться как один из таких факторов.
Цель. Оценить зависимость эффективности родоиндукции от психоэмоционального состояния женщины.
Материалы и методы. Проведен анализ 117 историй родов пациенток УЗ «5-я ГКБ» г. Минска. Психоэмоциональный статус оценивался с помощью теста отношений беременной (ТОБ) и шкалы тревоги Спилбергера (STAI). Статистическая обработка выполнена с использованием χ^2-критерия.
Результаты и обсуждение. В группе женщин без индукции родов для первородящих характерен оптимальный типа превалирующего компонента гестационной доминанты (далее — ПКГД) с низкой тревожностью, в то время как для повторнородящих — смешанный тип ПКГД с умеренной тревожностью. В группе с индукцией родов (далее — ИР) у 40,3 % первородящих выявлен смешанный и тревожный типы ПКГД, что может свидетельствовать о недостаточной психологической подготовке. Хи-квадрат анализ подтвердил значимость порядка родов для уровня ситуативной тревожности и типа ПКГД ($p < 0,01$).
Выводы. Психоэмоциональное состояние женщины является значимым фактором, ассоциированным с эффективностью пре- и родоиндукции. Междисциплинарный подход, предусматривающий участие психолога, акушера-гинеколога и индивидуальный выбор метода индукции родов, позволяет повысить эффективность родовой деятельности и снизить риск осложнений.
Ключевые слова: *индукция родов, психоэмоциональные особенности женщин, тест отношений беременной (ТОБ), шкала тревоги Спилбергера (STAI), превалирующий компонент гестационной доминанты (ПКГД).*

THE SIGNIFICANCE OF WOMEN'S PSYCHOEMOTIONAL STATUS FOR THE EFFECTIVENESS OF LABOR INDUCTION

V. N. Sidorenko, I.G. Rodtsevich, V. Yu. Pamilionak, A. V. Chebotaronok
Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
Introduction. In modern obstetrics, there is an increase in the frequency of labor pre-induction and induction (hereinafter — labor induction), which makes it relevant to identify factors influencing its effectiveness. The psychoemotional state of a pregnant woman can be considered as one of these factors.
Objective. To assess the relationship between the effectiveness of labor induction and the psychoemotional status of women.
Materials and methods. An analysis of 117 delivery records of patients from the "5th City Clinical Hospital" in Minsk was conducted. The psychoemotional status was assessed using the Test of Pregnant Women's Relationships (TPR) and the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Statistical analysis was performed using the χ^2 test.
Results and discussion. Among women without labor induction, primiparas were characterized by an optimal type of prevailing gestational dominant component (PGDC) with low anxiety, whereas multiparas showed a mixed type of PGDC with moderate anxiety. In the induction group, 40.3% of primiparas demonstrated mixed and anxious types of PGDC, which may indicate insufficient psychological preparation. Chi-square analysis confirmed the significance of parity for the level of situational anxiety and PGDC type ($p < 0.01$).
Conclusions. A woman's psychoemotional status is a significant factor associated with the effectiveness of pre- and labor induction. An interdisciplinary approach involving a psychologist, an obstetrician-gynecologist, and the individualized choice of induction method can improve labor effectiveness and reduce the risk of complications.
Key words: *labor induction, women's psychoemotional characteristics, Test of Pregnant Women's Relationships (TPR), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI), prevailing gestational dominant component (PGDC).*

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной акушерской практики, где растет частота применения пре- и индукции родов (далее — родоиндукции), возрастает необходимость комплексного подхода в подготовке женщин к родам, учитывая не только медицинские, но и психологические особенности беременных.

Индукция родов (ИР) — это инициирование сокращений матки путем механической или фармакологической стимуляции с целью родоразрешения через естественные родовые пути [1, 2]. ИР должна проводиться только при наличии четких медицинских показаний, к которым относится срок гестации более 287 дней, наличие экстрагенитальной патологии, осложнения данной беременности, такие как преэклампсия умеренной степени тяжести, гестационная артериальная гипертензия, хроническая фетоплацентарная недостаточность и другие [3]. Благоприятным исходом ИР является родоразрешение через естественные родовые пути без неблагоприятных последствий для матери и плода.

Цель исследования: оценка значимости психоэмоционального состояния женщин на эффективность проводимой родоиндукции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было изучено 117 индивидуальных карт беременных и историй родов пациенток в возрасте от 18 до 35 лет (Me=28 [20; 30]), родоразрешенных в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в 2024–2025 гг. В ходе исследования после консилиума, определяющего способ родоразрешения, женщины заполняли валидные опросники: тест отношений беременной (ТОБ) [5] и шкала тревоги Спилбергера *(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)* [6]. На заполнение анкет отводилось 30 мин. Далее в ходе исследования также были проанализированы данные 234 анкет, включающие результаты теста ТОБ и шкалы Спилбергера, с целью оценки психологического состояния беременных.

Все пациентки были разделены на две группы. Группу контроля составили 30 женщин, родивших самостоятельно (без индукции), из которых 23 (76,6 %) родоразрешены через естественные родовые пути, а 7 (23,3 %) — путем операции кесарева сечения. Группу сравнения составили 87 женщин, которым была проведена индукция родов. В этой группе роды через естественные родовые пути произошли у 67 женщин (77,0 %), оперативное родоразрешение (кесарево сечение и вакуум-экстракция плода) потребовалось 18 женщинам (20,7 %), а у 2 женщин (2,3 %) неудачная попытка стимуляции родов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ Microsoft Excel 2019 и STATISTICA 10. Для сравнения частот бинарных признаков использовался критерий χ^2. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе контроля с первыми родами в анамнезе у 22 женщин (73,3 %) преобладал оптимальный тип превалирующего компонента гестационной доминанты (далее — ПКГД) (81,8 %) — 18 женщин из 22, характерно: низкая ситуативная (81,8 %) и личностная (72,2 %) тревожность. В случае повторных самостоятельных родов — у 8 женщин (26,7 %) преобладал смешанный тип ПКГД (87,5 %) – 7 женщин из 8, характерно: умеренная ситуативная (87,5 %) и личностная (75 %) тревожность.

В группе сравнения у первородящих женщин — у 62 женщин (71,3 %) по результатам ТОБ преобладали оптимальный тип ПКГД — 25 человек (40,3 %) и смешанный вариант ПКГД — 25 человек (40,3 %), тревожный и эйфорический ПКГД составили по 9,7 % , что соответствует 12 женщинам.

В группе первородящих с оптимальным типом ПКГД характерно: низкая ситуативная (72 %) и низкая (48 %) личностная тревожность; применялись следующие методы индукции: простин гель (48 %), мифепристон (антигестаген) (24 %) и окситоцин (28 %) соответственно.

В группе первородящих со смешанным типом ПКГД характерно: умеренная ситуативная (60 %) и личностная (88 %) тревожность; применялись следующие методы индукции: мифепристон (60 %), простин гель (28 %) и катетер Фолея (12 %).

В группе повторнородящих женщин с индукцией родов — у 25 женщин (28,7 %) по результатам ТОБ преобладал смешанный вариант ПКГД — 60 % (15 чел.). Для них характерно: умеренная ситуативная (64 %) и умеренная личностная (84 %) тревожность; применялись следующие методы индукции: мифепристон (48 %), простин гель (32 %), амниотомия (20 %).

Для выявления различий между первородящими и повторнородящими женщинами по типу психо-эмоционального состояния (ПКГД) **(табл. 1),** а также по уровню ситуативной и личностной тревожности для группы контроля (женщины, родившие самостоятельно, без индуцирования родовой деятельности), и для группы сравнения (женщины, которым была проведена родоиндукция) был проведен χ^2-анализ.

В контрольной группе установлены статистически значимые различия между первородящими и повторнородящими женщинами по уровню ситуативной тревожности ($\chi^2=9,4$; $df=2$; $p<0,01$) и по типу ПКГД ($\chi^2=10,8$; $df=2$; $p<0,01$). У первородящих женщин этой группы преобладал оптимальный тип ПКГД и низкий уровень ситуативной тревожности, в то время как у повторнородящих чаще наблюдался смешанный тип ПКГД

Таблица 1. Распределение типов ПКГД у первородящих и повторнородящих женщин в контрольной и индуцированной группах

Группа	Порядок родов	Количество женщин	Оптимальный тип ПКГД, n (%)	Смешанный тип ПКГД, n (%)	Тревожный тип ПКГД, n (%)	Эйфорический тип ПКГД, n (%)
Контроль	Первые роды	22	18 (81,8 %)	1 (4,6 %)	1 (4,6 %)	2 (9,0 %)
	Повторные роды	8	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	0	0
Индукция	Первые роды	62	25 (40,3 %)	25 (40,3 %)	6 (9,7 %)	6 (9,7 %)
	Повторные роды	25	0	15 (60 %)	5 (20 %)	5 (20 %)

Таблица 2. Результаты χ^2-анализа различий между первородящими и повторнородящими женщинами

Показатель	Группа	Значения χ^2 (хи-квадрат)	df (число степеней свободы)	p (уровень статистической значимости)
Ситуативная тревожность	Контроль	9,4	2	<0,01
	Индукция	10,6	2	<0,01
Личностная тревожность	Контроль	3,9	2	≈0,05
	Индукция	8,5	2	<0,02
Тип ПКГД	Контроль	10,8	2	<0,01
	Индукция	11,7	2	<0,01

с умеренным уровнем тревожности. Для показателя личностной тревожности различия не достигли уровня статистической значимости, хотя отмечалась тенденция к их выраженности (χ^2=3,9; df=2; p≈0,05), что свидетельствует о несколько более высоких показателях тревожности у повторнородящих женщин.

В контрольной группе установлены статистически значимые различия между первородящими и повторнородящими женщинами по уровню ситуативной тревожности (χ^2=9,4; df=2; p<0,01) и по типу ПКГД (χ^2=10,8; df=2; p<0,01). У первородящих женщин этой группы преобладал оптимальный тип ПКГД и низкий уровень ситуативной тревожности, в то время как у повторнородящих чаще наблюдался смешанный тип ПКГД с умеренным уровнем тревожности. Для показателя личностной тревожности различия не достигли уровня статистической значимости, хотя отмечалась тенденция к их выраженности (χ^2=3,9; df=2; p≈0,05), что свидетельствует о несколько более высоких показателях тревожности у повторнородящих женщин.

В группе с индукцией родов выявлены значимые различия между первородящими и повторнородящими женщинами по всем исследуемым параметрам. Так, различия по ситуативной тревожности составили (χ^2=10,6; df=2; p<0,01), по личностной тревожности (χ^2=8,5; df=2; p<0,02), а по типу ПКГД (χ^2=11,7; df=2; p<0,01). Полученные результаты показывают, что у индуцированных первородящих женщин преобладает оптимальный тип ПКГД при низком уровне тревожности, тогда как у индуцированных повторнородящих значительно чаще встречается смешанный тип ПКГД с умеренной тревожностью **(табл. 2).**

ВЫВОДЫ

1. Для первородящих женщин, родивших самостоятельно, характерно преобладание оптимального типа превалирующего компонента гестационной доминанты (далее — ПКГД) с низкой ситуативной и личностной тревожностью. В группе женщин, которым была проведена родоиндукция, преобладают два типа ПКГД: оптимальный с низкой ситуативной и личностной тревожностью и смешанный тип с умеренной ситуативной и личностной тревожностью.

2. Для женщин с повторными родами независимо от способа родоразрешения характерно преобладание смешанного типа ПКГД с умеренной ситуативной и личностной тревожностью.

3. Результаты χ^2-анализа демонстрируют значительное влияние порядка родов на психоэмоциональное благополучие женщин во время родов. У первородящих женщин, как индуцированных, так и родивших самостоятельно, характерно преобладание оптимального типа ПКГД, низкого уровня ситуативной и личностной тревожности, что благоприятствует протеканию родовой деятельности. У женщин с повторными родами преобладает смешанный тип ПКГД с умеренной ситуативной и личностной тревожностью, что может свидетельствовать об адаптационных особенностях, обусловленных предыдущим опытом беременности и родов.

4. Для женщин, которым была назначена родоиндукция, характерно преобладание наряду с оптимальным типом ПКГД смешанного ПКГД, что может быть связано с недостаточностью двух факторов: информированности женщин по поводу проводимой индукции и психологической подготовки перед родовой деятельностью (консультация психолога).

5. Таким образом, оптимальным методом подготовки женщин к родам является междисциплинарный подход, включая акушера-гинеколога, психолога и комплексный метод в выборе индукции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: учебное пособие / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс; 2-е изд. – Минск: Беларусь, 2021. – 488 с.
2. Акушерство: учебное пособие / Ю. К. Малевич, Е. И. Барановская, Г. И. Герасимович [и др.]; под ред. Ю. К. Малевича. – Минск: Беларусь, 2017. – 511 с.
3. Васильев, С. А. Индукция родов: тенденции в мировой практике / С. А. Васильев, О. А. Пересада, И. В. Курлович [и др.] // Медицинские новости. – 2021. – № 5. – С. 9–14.
4. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». – Минск, 2018. – 180 с.
5. Тест отношений беременной (ТОБ) [ЭР] / Доступно: [http://pallascrb.su/download/kabinet_psihologa/dlya_berem/test%20otnoshenie%20berem.pdf] (дата обр.: 10.03. 2026).
6. Шкала тревоги Спилбергера (STAI) [Электронный ресурс] / Доступно: [https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/SHkala-samootsenki-urovnya-trevozhnosti-Spilberga-Hanina.pdf](дата обращения: 10.03.2026).

Поступила: 31. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ

М. А. Павловская, Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик, В. Р. Шулика
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат
Изучены особенности гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом. В исследование включено 154 пациента (основная группа — 124 женщины с аденомиозом, контрольная — 30 здоровых женщин). Проведен анализ уровней эстрадиола, прогестерона, ФСГ, ЛГ, пролактина и антимюллерова гормона. Установлено, что у пациентов с аденомиозом выявлен дисбаланс половых стероидов ($p<0,05$): гиперэстрогения (243,7±18,2 пмоль/л против 156,1±12,3 в контроле), снижение прогестерона в лютеиновую фазу (18,4±2,2 нмоль/л против 32,3±3,1), повышение ЛГ/ФСГ (2,9±0,5 против 1,3±0,2). При наблюдении женщин репродуктивного возраста, особенно тех, кто не реализовал репродуктивную функцию, с аденомиозом необходимо рекомендовать: скрининг гормонального статуса при диагностике этого заболевания с последующей коррекцией выявленных нарушений на этапе прегравидарной подготовки.
Ключевые слова: *аденомиоз, гормональный статус, гиперэстрогения, бесплодие, прогестероновая резистентность.*

ASSESSMENT OF HORMONAL STATUS IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS

M.A. Pavlovskaya, L.V. Gutikova, Y.V. Kukharchyk, V.R. Shulika
Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract
Objective. To study the characteristics of hormonal status in reproductive-aged women with adenomyosis.
Materials and methods. The study included 154 patients (the main group consisted of 124 women with adenomyosis; the control group comprised 30 healthy women). An analysis of the levels of estradiol, progesterone, FSH, LH, prolactin, and anti-Müllerian hormone was performed.
Results. It was found that patients with adenomyosis exhibit an imbalance of sex steroids ($p<0.05$): hyperestrogenemia (243.7±18.2 pmol/L vs. 156.1±12.3 in the control), decreased progesterone levels in the luteal phase (18.4±2.2 nmol/L vs. 32.3±3.1), and an increased LH/FSH ratio (2.9±0.5 vs. 1.3±0.2). Conclusion. In the management of reproductive-aged women with adenomyosis, particularly those with unfulfilled reproductive function, it is recommended to implement hormonal status screening at the time of diagnosis, followed by the correction of identified disorders during pregravid preparation.
Key words: *adenomyosis, hormonal status, hyperestrogenism, infertility, progesterone resistance.*

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих 20–35 % женщин репродуктивного возраста, а среди пациентов с бесплодием его частота достигает 50–70 % [1, 2]. В структуре гинекологической патологии аденомиоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки, что определяет его высокую медико-социальную значимость [2, 3].

Следует отметить, что особую актуальность проблема приобретает в контексте охраны материнства и детства, поскольку аденомиоз ассоциирован с повышенным риском бесплодия (22–30 %), невынашивания беременности (до 50 % случаев) и осложнений гестационного периода [4, 5]. При этом у 60–80 % пациентов заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом и дисменореей, что существенно снижает качество жизни и репродуктивную функцию [6].

Установлено, что ключевым патогенетическим звеном аденомиоза выступает гормональный дисбаланс, включающий: абсолютную или относительную гиперэстрогению [7], резистентность к прогестерону [8], дис-

Адреса для корреспонденции:
М.А. Павловская, тел. моб. 8 (029) 586-02-05, тел. раб.: +375 (152) 43-16-21, e-mail: whiteorchid1803@gmail.com
Л.В. Гутикова, тел. моб. 8 (029) 362-18-88; тел. раб.: +375 (152)43-16-21, e-mail: klam4@mail.ru
Ю. В. Кухарчик, тел. моб. 8 (029) 788-66-17; тел. раб.: +375 (152) 68-19-81, e-mail: juliakukharchik@mail.ru
В. Р. Шулика, тел. моб. 8 (029) 583-44-28; тел. раб.: +375 (152)43-16-21

регуляцию пролактиновой секреции [9], нарушение соотношения ингибин/активин [10].

В связи с этим изучение особенностей гормонального профиля у женщин с аденомиозом приобретает особую значимость для разработки персонифицированных алгоритмов диагностики, оптимизации прегравидарной подготовки, профилактики акушерских осложнений, повышения эффективности сохраняющей терапии.

Таким образом, изучение гормонального профиля у женщин с аденомиозом представляет собой актуальную научно-практическую задачу, решение которой может внести значимый вклад в улучшение диагностики и терапии данной патологии.

Цель исследования: комплексная оценка гормонального профиля у женщин с аденомиозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании информированного согласия обследовано 154 пациента, проходивших лечение в 2020–2024 гг. В основную группу вошли 124 женщины, находившиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» с наличием диагноза аденомиоз, которые поступили для планового диагностического обследования, как этапа прегравидарной подготовки. Критерием включения в основную группу служило наличие гинекологической патологией эндометриоз матки, отсутствие гормональной терапии в течение 3 месяцев.

Критерии исключения: экстрагенитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, гормонально-активные опухоли, СПКЯ, беременность, лактация, прием гормональных препаратов в течение 3 месяцев до исследования.

Группу контроля составили 30 соматически здоровых женщин, проходивших плановое профилактическое обследование в женских консультациях г. Гродно. Критериями отбора в контрольную группу являлись: отсутствие гинекологической патологии в анамнезе, нормальный овариальный резерв и регулярный менструальный цикл, отсутствие гормональной терапии в течение 3 месяцев.

Проведены клинические методы исследования пациенток, включающие: сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Ультразвуковое исследование внутренних половых органов было проведено с целью определения наличия патологических образований в шейке и теле матки и ее придатках, определение размеров и локализации миоматозных узлов и очагов эндометриоза.

Всем женщинам проведен стандартный диагностический алгоритм, включающий: тщательный сбор акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, общеклиническое обследование с оценкой соматического статуса, специализированное гинекологическое исследование (бимануальная пальпация, осмотр в зеркалах). Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным доступом с целью: визуализации патологических изменений матки и придатков, идентификации эндометриоидных гетеротопий, оценки состояния эндометрия. Использоание УЗИ позволило объективизировать структурные изменения репродуктивных органов и верифицировать диагноз у пациентов основной группы.

Методом иммуноферментного анализа по стандартным методикам было выполнено определение уровня следующих гормонов: эстрадиол (на 2–5 дни цикла), прогестерон (на 19–23 день цикла), ФСГ, ЛГ, пролактин, АМГ. Был рассчитан индекс: ЛГ/ФСГ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Первичные статистические данные представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки (M±m) для количественных признаков, а также в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот для качественных признаков. Перед применением параметрических методов анализа распределение количественных признаков в каждой из сравниваемых групп проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro–Wilk test). Во всех группах распределение исследуемых показателей не отличалось от нормального ($p>0,05$), что позволило использовать t-критерий Стьюдента для независимых выборок при сравнении двух групп. Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса при частотах менее 10). Для оценки взаимосвязи между количественными переменными рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r), предварительно убедившись в линейности и гомоскедастичности связи. Критический уровень значимости различий и корреляционных связей принимали равным $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что гормональный статус женщин контрольной группы соответствовал нормальному овуляторному эстрогенному менструальному циклу с полноценной второй фазой.

Средний возраст обследованных пациентов в основной группе составил 31,2±3,7 лет, в контрольной группе — 27,6±3,8 года ($p>0,05$).

Нами проведена оценка длительности заболевания (от момента появления симптомов до верификации диагноза «аденомиоз») — 4,2±1,6 года (медиана [2,6; 5,8]).

Выполнена оценка индекса массы тела (ИМТ) у обследованных женщин. Так в основной группе этот показатель составил 28,9±1,2 кг/м^2 (нормальный вес — 63,1 %, избыточный — 31,1 %, ожирение — 4,8 %). В контрольной группе ИМТ установлен на уровне 22,6±1,7 кг/м^2 ($p>0,05$).

Среди сопутствующей гинекологической патологии

наиболее часто фиксировались хронический эндометрит — 15,5 %, дисфункция яичников — 13,1 %, миома матки — 8,3 %.

Что касается наличия экстрагенитальных заболеваний, то у обследованных женщин наиболее распространенным были аутоиммунные нарушения (гипотиреоз, АИТ) — 69,1 %; хроническая венозная недостаточность — 32,1 %, метаболический синдром — 4,8 %.

Проведенный анализ данных показал разнообразие клинических проявлений аденомиоза. Все выявленные у пациентов жалобы мы разделили на несколько групп. Так, менструальная дисфункция проявлялась гиперменореей — 31 %; альгодисменорея тяжелой степени — 32,1 %; ациклические кровянистые выделения — 38,1 %. Болевой синдром, как жалоба аденомиоза проявлял себя в виде хронической тазовой боли (ВАШ ≥4 баллов) — 52,4 %; диспареуния — 22,6 %. Что касается анемического синдрома (Hb<110 г/л), то он встречался в 32,1 % случаев, в том числе тяжелая анемия (Hb<70 г/л) — 8,3 %. Также обследованные нами женщины предъявляли жалобы на нарушения репродуктивной функции: первичное/вторичное бесплодие — 73,8%; самопроизвольные выкидыши в анамнезе — 56%.

Результаты иммуноферментного анализа показали, что гормональный статус женщин контрольной группы соответствовал нормальному овуляторному эстрогенному менструальному циклу с полноценной второй фазой.

Следует отметить, что в основной группе уровни стероидных и гонадотропных гормонов имели значительно высокие показатели, чем у женщин группы контроля. Отклонения были достаточными для выявления диссоциации гормонального профиля у пациентов с аденомиозом. Концентрации гормонов в сыворотке крови у обследованных женщин представлены в **таблице 1.**

Измерение уровня гонадотропных и стероидных гормонов на 2–3-й дни менструального цикла показало, что при аденомиозе соотношение ЛГ/ФСГ наиболее значительно повышено в основной группе (2,9±0,5 и 1,3±0,2, соответственно в основной и контрольной группах) (p<0,05). У всех пациентов основной группы базальные уровни эстрадиола и пролактина были выше и достоверно отличались от показателей контрольной группы (p<0,01).

Нами установлено, что уровень прогестерона на 21–23-й дни менструального цикла был значительно снижен в основной группе, что в 1,8 раза ниже, чем у женщин в группе контроля (p< 0,01).

При анализе результатов гормональных профилей было отмечено, что у пациентов основной группы выявлена выраженная тенденция к дисрегуляции центрального звена, что также наблюдается в динамике менструального цикла, особенно у пациентов с гипопрогестемией на фоне повышенного уровня эндогенных эстрогенов.

В ходе исследования гормонального статуса у пациентов с различными формами аденомиоза матки было выявлено нарушение регуляторных механизмов репродуктивной системы, проявляющееся на уровне как центральных (гипоталамо-гипофизарных), так и периферических (яичниковых) звеньев.

Установлено, что независимо от клинико-морфологического варианта аденомиоза, для всех обследованных пациентов характерны однотипные эндокринные нарушения: изменение базальной секреции гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и недостаточность лютеиновой фазы, подтверждаемая снижением уровня прогестерона в середине второй фазы менструального цикла. Примечательно, что выявленные гормональные сдвиги демонстрировали сопоставимую выраженность при разных степенях тяжести заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии стойких изменений гормонального гомеостаза при аденомиозе, однако их неспецифический характер и вариабельность индивидуальных показателей не позволяют рассматривать данные отклонения в качестве достоверных диагностических критериев данного заболевания.

Нами получены следующие клинико-гормональные корреляции: прямая зависимость между уровнем эстрадиола и объемом поражения (r=0,62) и гиперпролактинемией и болевым синдромом (r=0,54); обратная связь: прогестерон ⟷ степень аденомиоза (r=-0,71).

Помимо этого, особого внимания заслуживает снижение АМГ (1,2±0,4 нг/мл против 2,8±0,6 в контроле), что свидетельствует о снижении овариального резерва (табл. 1).

Проведенное исследование было направлено на комплексную оценку клинико-гормональных особенностей у пациентов с аденомиозом. Полученные нами данные подтверждают концепцию системных эндокринных нарушений при данной патологии и демонстрируют тесную связь между гормональным дис-

Таблица 1. Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин

Параметр	Основная группа (n=124)	Контроль (n=30)	p
Эстрадиол (пмоль/л)	243,7±18,2	156,1±12,3	<0,001
Прогестерон (нмоль/л)	18,4±2,2	32,3±3,1	<0,01
ЛГ/ФСГ	2,9±0,5	1,3±0,2	<0,001
Пролактин (мМЕ/л)	645,3±45,7	320,9±28,5	<0,05
АМГ (нг/мл)	1,2±0,4	2,8±0,6	<0,05

балансом, клинической симптоматикой и снижением фертильности.

Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что средний возраст пациентов основной группы составил 31,2±3,7 года, что приближается к периоду позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) и согласуется с данными о манифестации аденомиоза у женщин, уже реализовавших или планирующих реализацию репродуктивной функции [2, 3, 4]. Достоверных различий по индексу массы тела между группами выявлено не было (p>0,05), однако в основной группе наблюдалась тенденция к повышению средних значений ИМТ (28,9±1,2 кг/м^2 против 22,6±1,7 кг/м^2 в контроле), что может быть связано с гормональной дисрегуляцией и сопутствующими метаболическими нарушениями. Последние, согласно нашим данным, встречались у 4,8 % пациенток в форме метаболического синдрома.

Анализ гормонального профиля выявил ключевую закономерность: у всех пациентов с аденомиозом независимо от формы и степени тяжести заболевания присутствовал феномен относительной гиперэстрогении на фоне недостаточности лютеиновой фазы. Уровень эстрадиола в основной группе был в 1,56 раза выше, чем в контроле (243,7±18,2 пмоль/л против 156,1±12,3 пмоль/л, p<0,001), тогда как концентрация прогестерона оказалась сниженной в 1,8 раза (18,4±2,2 нмоль/л против 32,3±3,1 нмоль/л, p<0,01). Полученные результаты полностью коррелируют с данными *S. E. Bulun* и соавторов, которые описали механизм «эстрогеновой доминантности» при аденомиозе, обусловленный локальным повышением активности ароматазы и снижением экспрессии 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в эктопическом эндометрии [7, 11]. Выявленная нами прямая корреляционная зависимость между уровнем эстрадиола и объемом поражения (r=0,62) служит клиническим подтверждением этой концепции: чем выше эстрогенная стимуляция, тем активнее пролиферативные процессы в гетеротопиях.

Существенным результатом работы является выявление дисбаланса на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Соотношение ЛГ/ФСГ у пациентов основной группы более чем в два раза превышало показатели контроля (2,9±0,5 против 1,3±0,2, p<0,001), что свидетельствует о дисрегуляции циклической активности яичников. Повышение базального уровня пролактина (645,3±45,7 мМЕ/л против 320,9±28,5 мМЕ/л в контроле, p<0,05) и выявленная корреляция между гиперпролактинемией и выраженностью болевого синдрома (r=0,54) представляют особый интерес. Гиперпролактинемия, зафиксированная нами у 67,9 % пациенток, может быть следствием как хронического стресса и болевой афферентации, стимулирующих выброс пролактина гипофизом, так и прямого стимулирующего действия высоких концентраций эстрогенов на лактотрофы. В свою очередь, повышенный пролактин усугубляет лютеиновую недостаточность и потенцирует дисгормональные нарушения, замыкая патологический круг.

Одним из наиболее тревожных результатов мы считаем достоверное снижение уровня АМГ в основной группе (1,2±0,4 нг/мл против 2,8±0,6 нг/мл в контроле, p<0,05). Это указывает на снижение овариального резерва у пациентов с аденомиозом, что может быть следствием хронического воспалительного процесса в малом тазу и сопутствующего эндометриоидного поражения яичников (даже в отсутствие визуализируемых эндометрием). Данный факт объясняет высокую частоту бесплодия (73,8 %) и невынашивания беременности (56 %) в обследованной когорте. Снижение качества ооцитов и рецептивности эндометрия на фоне прогестероновой недостаточности создает неблагоприятный фон для имплантации и развития эмбриона.

Систематизация жалоб пациентов подтвердила полиморфизм клинической картины аденомиоза. Наиболее значимыми оказались болевой синдром (хроническая тазовая боль у 52,4 %, альгодисменорея тяжелой степени у 32,1 %) и менструальная дисфункция (гиперменорея у 31 %, ациклические кровотечения у 38,1 %). Выявленная обратная корреляционная связь между уровнем прогестерона и степенью аденомиоза (r=-0,71) объясняет патогенез прогрессирования заболевания: недостаточное прогестероновое влияние на строму эндометрия снижает его децидуализацию и усиливает локальную продукцию провоспалительных факторов (простагландинов и матриксных металлопротеиназ), что способствует инвазии базального эндометрия в миометрий [2]. Анемический синдром (32,1 % случаев), включая тяжелую анемию у 8,3 % пациенток, является прямым следствием гиперполименореи и требует своевременной коррекции как важный компонент предгравидарной подготовки.

Обращает на себя внимание высокая частота аутоиммунных нарушений (69,1 %), преимущественно аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза. Это согласуется с современными представлениями об аутоиммунном компоненте патогенеза эндометриоидной болезни. Дисфункция щитовидной железы может усугублять гормональный дисбаланс и негативно влиять на рецептивность эндометрия, что требует обязательного скрининга тиреоидного статуса у пациенток с аденомиозом. Высокая распространенность хронической венозной недостаточности (32,1 %) может отражать системный характер дисфункции соединительной ткани и нарушений микроциркуляции, характерных для данной когорты пациентов.

При интерпретации полученных данных следует учитывать ряд ограничений.

Во-первых, диагностика степеней аденомиоза основывалась на ультразвуковых критериях, тогда как «золотым стандартом» остается гистологическое подтверждение после гистерэктомии, что ограничивает возможности верификации у молодых пациенток, планирующих беременность.

Во-вторых, дизайн исследования не позволяет окончательно разделить причину и следствие: являются ли выявленные гормональные нарушения первичным триггером развития аденомиоза или же они возни-

кают вторично на фоне уже существующего воспалительного процесса.

В-третьих, гетерогенность выборки по формам аденомиоза (очаговая, диффузная, узловая) могла повлиять на вариабельность гормональных показателей, хотя статистический анализ не выявил достоверных различий между этими подгруппами.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что аденомиоз ассоциирован с комплексными эндокринными нарушениями на всех уровнях репродуктивной оси. Выявленный дисбаланс (гиперэстрогения, гипопрогестеронемия, гиперпролактинемия, дисрегуляция гонадотропинов и снижение овариального резерва) формирует патологический фон, поддерживающий прогрессирование заболевания и снижающий шансы на реализацию репродуктивной функции. Несмотря на неспецифичность отдельных гормональных показателей, их совокупность в сочетании с клинической картиной (бесплодие, боль, гиперменорея) имеет высокую диагностическую ценность. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение роли локальных (тканевых) факторов гормональной регуляции (стероидогенез в эктопическом эндометрии) и поиск потенциальных терапевтических мишеней для восстановления рецептивности эндометрия у пациенток с аденомиозом перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий.

Следовательно, при наблюдении женщин репродуктивного возраста, особенно тех, кто не реализовал репродуктивную функцию с аденомиозом может быть рекомендован скрининг гормонального статуса при диагностике этого заболевания с последующим индивидуальным решением вопроса о коррекции выявленных нарушений на этапе прегравидарной подготовки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maheshwari A. et al. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes // Hum Reprod Update. – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 374–92.
2. Vercellini P. et al. Adenomyosis: epidemiological factors // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2014. – Vol. 28 (2). – P. 165–184.
3. Harlow S.D. et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97 (4). – P. 1159–68.
4. Maheshwari A. et al. Adenomyosis and subfertility // Reproductive Biomedicine Online. – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 35– 46.
5. Harada T. et al. The impact of adenomyosis on women's fertility // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2016. – Vol. 71 (9). – P. 557–568.
6. Кузьмич Л.Н. Клинико-патогенетические варианты аденомиоза и тактика ведения пациенток // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 45–52.
7. Bulun S.E. et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology // Endocrine Reviews. – 2019. – Vol. 40 (4). – P. 911–946.
8. Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии аденомиоза // StatusPraesens. – 2021. – № 2 (71). – С. 18–25.
9. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В. Роль гиперпролактинемии в патогенезе аденомиоза // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 34–39.
10. Benagiano G. et al. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies // Womens Health (Lond). – 2009. – Vol. 5 (3). – P. 297–311.
11. Bulun S.E. et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing // Hum Reprod Update. – 2021. – Vol. 27(6). – P. 1086–1097.

Поступила: 19. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 616.348-002.4-053.31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Г.К. Баркун, И.П. Журавлев, Т.М. Рябова
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
Некротизирующий энтероколит (НЭК) — наиболее распространенное приобретенное заболевание желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных. Взаимосвязь между анемией, переливанием эритроцитарной массы и некротизирующим энтероколитом у новорожденных остается малоизученной.
Целью данного исследования было определение связи между анемией и переливанием эритроцитов и НЭК у новорожденных. Произведен анализ 60 историй болезни пациентов с НЭК за 2015–2025 годы, находившихся на стационарном лечении в отделении для недоношенных новорожденных УЗ «Витебская областная детская клиническая больница».
В качестве контрольной группы выступили 20 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) схожего гестационного возраста, пола и массы тела при рождении. В обеих группах были собраны данные о тяжелой анемии, переливании эритроцитов и сопутствующих факторах, включая материнские и перинатальные осложнения, вид вскармливания и применение антибактериальной терапии. Для изучения влияния этих факторов на риск развития НЭК использовались современные методы статистики. Мы установили, что день начала НЭК был обратно пропорционален массе тела при рождении. Также мы обнаружили, что тяжелая анемия в течение 72 часов [OR=2,231, P=0,014], переливание эритроцитарной массы в течение 24 часов после начала клинических проявлений НЭК [OR=4,705, P=0,014], в течение 48 часов [OR=5,875, P= 0,009] и в течение 72 часов [OR=2,760, P=0,012] повышают риск развития некротизирующего энтероколита у детей с очень низкой массой тела при рождении.
В отделении интенсивной терапии новорожденных необходимо проводить раннюю профилактику и лечение анемии, строго соблюдать показания к переливанию крови.
Ключевые слова: *некротизирующий энтероколит, недоношенный, новорожденный, инфекция, гипоксия, анемия, переливание, эритроцитарная масса, искусственное вскармливание.*

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS

G.K. Barkun, I.P. Zhuravlev, T.M. Ryabova
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common acquired gastrointestinal disease in premature infants. The relationship between anemia, red blood cell transfusion, and necrotizing enterocolitis in neonates remains poorly understood. The aim of this study was to determine the association between anemia, red blood cell transfusion, and NEC in neonates. An analysis of 60 medical records of patients with NEC from 2015 to 2025, treated in the department for premature newborns' of the Vitebsk Regional Children's Clinical Hospital, was conducted.
The control group consisted of 20 very low birth weight (VLBW) infants of similar gestational age, gender, and birth weight. Data on severe anemia, red blood cell transfusions, and associated factors, including maternal and perinatal complications, feeding type, and antibacterial therapy, were collected in both groups. Modern statistical methods were used to study the influence of these factors on the risk of developing NEC. We found that the day of NEC onset was inversely related to birth weight. We also found that severe anemia within 72 hours [OR=2.231, P=0.014], red blood cell transfusion within 24 hours of the onset of clinical manifestations of NEC [OR=4.705, P=0.014], within 48 hours [OR=5.875, P=0.009], and within 72 hours [OR=2.760, P=0.012] increased the risk of developing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.
Thus in the neonatal intensive care unit, early prevention and treatment of anemia and strict adherence to blood transfusion indications are essential.
Key words: *necrotizing enterocolitis, preterm infant, newborn, infection, hypoxia, anemia, transfusion, red blood cell transfusion, formula feeding.*

ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — это тяжелое заболевание, поражающее новорожденных, особенно недоношенных детей. В основе НЭК находится воспаление и некроз кишечника, НЭК имеет высокий уровень смертности в неонатальной популяции. Хотя достижения последних десятилетий в неонатологии позволили добиться значительного прогресса в понимании и лечении данного заболевания, факторы риска, вызывающие НЭК, остаются предметом углубленного изучения. Изучение факторов риска развития НЭК у новорожденных является важной темой в исследованиях среди пациентов в периоде новорожденности. Углубленное понимание факторов, влияющих на развитие НЭК, становится крайне важным для разработки эффективных стратегий профилактики данного заболевания. Важно понимать, что многофакторный характер НЭК затрудняет установление единственной причины, поэтому необходимо тщательное изучение взаимодействия этих факторов. Для дальнейшего понимания причин и развития НЭК необходимо подробно рассмотреть роль различных факторов, таких как недоношенность, низкий вес при рождении, нарушения кровообращения, инфекционные факторы, раннее вскармливание, применение антибиотиков и другие факторы, которые могут влиять на риск развития НЭК у новорожденных [1, 2].

Некротизирующий энтероколит новорожденных (НЭК) является распространенным осложнением и ведущей причиной смерти у новорожденных, особенно у детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ), с уровнем летальности 20–30 % [3, 4]. В настоящее время считается, что НЭК часто развивается вследствие отказа от кормления грудным молоком, использования искусственных смесей для вскармливания недоношенных новорожденных. НЭК также обусловлен повышенной реактивностью слизистой оболочки кишечника недоношенных детей к микробным лигандам, что приводит к повреждению слизистой и усилению воспалительной реакции [5, 6]. НЭК классифицируется в зависимости от тяжести заболевания по модифицированной классификации Белла. Лечение НЭК варьируется в зависимости от тяжести заболевания от консервативного подхода до хирургического вмешательства с резекцией пораженных участков кишечника. Летальность значительно высока среди недоношенных детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении, достигая до 42 % в некоторых группах исследуемых детей. Для профилактики НЭК следует на ранних стадиях рассмотреть такие меры, как грудное вскармливание, применение пробиотиков, избегание антагонистов рецепторов гистамина II типа и рациональное использование антибиотикотерапии [7,8].

Также известно, что недоношенные новорожденные являются группой высокого риска по развитию анемии. Более половины детей с ОНМТ нуждаются в одном или нескольких переливаниях эритроцитарной массы во время нахождения в стационаре. В последние годы некоторые клинические исследования связывали развитие НЭК с переливанием эритроцитов у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ [9]. Было установлено, что около 5,2–35 % недоношенных детей получали переливание эритроцитарной массы в течение 24–72 часов до начала развития НЭК [10, 11]. Однако другие исследования не выявили связи между переливанием эритроцитарной массы и НЭК [12, 13]. Моделирование ситуации на животных показало, что тяжелая анемия может вызывать воспалительные изменения в стенке кишечника и нарушение барьерной функции, а также повышать риск развития НЭК [14, 15]. Таким образом, связь между переливанием эритроцитарной массы, анемией и НЭК остается неясной. Поэтому мы выдвинули гипотезу, что тяжелая анемия или переливания эритроцитарной массы могут быть факторами риска развития НЭК. Для подтверждения этой гипотезы мы провели ретроспективное исследование «случай-контроль», чтобы проанализировать связь тяжелой анемии или переливания эритроцитарной массы с развитием НЭК у новорожденных. Более полное представление о факторах риска НЭК, будет способствовать лучшему пониманию и, в конечном итоге, приведет к более эффективным профилактическим мероприятиям и улучшению качества ухода за новорожденными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение взаимосвязи между анемическим синдромом, переливанием эритроцитарной массы и развитием НЭК у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен анализ 60 историй болезни пациентов с НЭК за 2015–2025 годы, находившихся на стационарном лечении в отделении для недоношенных новорожденных УЗ «Витебская областная детская клиническая больница». Нами были изучены анамнестические данные матерей и их новорожденных детей. Мы оценили методы диагностики и терапии детей с данной патологией. В исследование были включены новорожденные с разной массой тела при рождении (1000–1500 г, 1500–2499 г, ≥2 500 г), у которых развился НЭК I, II или III стадии . Критериями исключения из исследования были наличие у новорожденных генетических и/или метаболических заболеваний, врожденных аномалий развития желудочно-кишечного тракта, мекониальной кишечной непроходимости, спонтанной перфорации кишечника и болезни Гиршпрунга.

В качестве контрольной группы выступили 20 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) схожего гестационного возраста, пола и массы тела при рождении (±150 г). Также мы оценивали клинические проявления некротического энтероколита. Особое внимание мы уделяли наличию у новорожденных анемии тяжелой степени, переливанию эритроцитарной массы и сопутствующим факторам, включая ма-

теринские и перинатальные осложнения, тип вскармливания и применение антибактериальной терапии.

Статистические данные мы представили в виде: *M±SD,* где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде: *Me (Pr25÷Pr75),* где Me — медиана, (Pr25÷Pr75) — верхний и нижний квартили. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 10.0»

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали основные анамнестические, клинические и лабораторные факторы у 60 детей с некротическим энтероколитом. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от массы тела при рождении **(табл. 1).**

анемией тяжелой степени, переливанием препаратов крови и НЭК у младенцев с ОНМТ при рождении. Количество пациентов в этой группе было 20 новорожденных. В качестве контрольной группы выступили 20 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) схожего гестационного возраста, пола и массы тела при рождении (±150 г) **(табл. 2)**.

При проведении одномерного анализа были использованы 27 клинических переменных, включая анамнестические данные матери, характеристики самого новорожденного, вид вскармливания, а также мы учитывали наличие тяжелой анемии и эпизоды переливания эритроцитарной массы. Мы обнаружили, что у пациентов с НЭК чаще наблюдалась тяжелая анемия ($p<0,05$), и им чаще проводилось переливание эритроцитарной массы в течение 24, 48 и 72 часов после начала НЭК, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Кроме того, частота отслойки плаценты ($p<0,05$) и использование центрального пупочного катетера ($p<0,05$) была значительно выше у новорожденных с НЭК по срав-

Таблица1. Основные клинико-лабораторные характеристики новорожденных с некротическим энтероколитом

Признак	Общее количество (n=60)	Вес при рождении			Значение p
		<1500 г (n=20)	1500–2500 г (n=31)	>2500 г (n=9)	
День начала НЭК	10 (3,0, 16,0)	14 (3,0, 22,0)	10 (3,0 14,0)	4,0 (2,0, 6,5)	<0.001
Срок гестации	33,9 (30,9, 35,5)	31,0 (29,8, 32,6)	34,9 (32,8, 35,9)	36,7 (35,8, 37,0)	<0.001
Масса тела при рождении	1852±476	1347 ± 254	1945 ± 285	2957 ± 406	<0.001
Фульминантный НЭК	10 (16,67)	3 (15)	6 (19,36)	1 (11,11)	0.360
Вздутие живота	49 (81,67)	17 (85)	25 (80,65)	7 (77,78)	0.001
Срыгивание	16 (26,67)	5 (25)	9 (29,03)	2 (22,22)	0.345
Кровь в стуле	32 (53,33)	7 (35)	18 (58,07)	7 (77,78)	<0.001
Апноэ	18 (30)	11 (55)	7 (22,58)		<0.001
Тромбоцитопения	13 (21,67)	6 (30)	6 (19,36)	1 (11,11)	<0.001
Переливание эритроцитарной массы	9 (15)	6 (30)	2 (6,45)	1 (11,11)	<0.001
Перфорация	8 (13,33)	2 (10)	5 (16,13)	1 (11,11)	0,856
Хирургическое вмешательство	12 (20)	3 (15)	8 (25,81)	1 (11,11)	0,543

Для всех новорожденных, независимо от массы тела при рождении, день начала НЭК составил 10 (3,0, 16,0) дней. По мере увеличения массы тела при рождении день начала НЭК становился все раньше ($p<0,05$). У младенцев с очень низкой массой тела при рождении масса тела составляла 1 347±254 г, гестационный возраст — 31,0 (29,8,–32,6) недель, а гестационный возраст на момент начала НЭК — 32,8 (31,8–34,6) недель. По сравнению с новорожденными с массой тела при рождении 1 500–2 500 г и более 2 500 г, частота вздутия живота, апноэ, тромбоцитопении, переливания эритроцитарной массы была выше у младенцев с очень низкой массой тела при рождении ($p<0,05$).

Среди недоношенных новорожденных с НЭК в общей сложности 9 пациентов (15 %) получили переливание эритроцитов до начала НЭК. При этом 6 пациентов (66,67 %) были новорожденными с очень низкой массой тела при рождении, 2 (22,22 %) — новорожденными с низкой массой тела при рождении (1 500–2 500 г), и 1 (11,11 %) — новорожденный с массой тела при рождении более 2 500 г. Поэтому далее мы сосредоточились на анализе взаимосвязи между

нению с контрольной группой. Возможный механизм заключается в том, что отслоение плаценты у матери вызывает гипоксию у ребенка, а недостаточный кровоток к внутренним органам, процесс централизации кровообращения приводит к гипоксии и ишемии кишечника [9]. Мы также обнаружили, что катетеризация пупочной вены увеличивает риск развития некротизирующего энтероколита (НЭК) у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении. Эндоваскулярные катетеры могут нарушать мезентериальное кровообращение, что приводит к ишемическому повреждению кишечника [4, 12]. Однако связь между катетеризацией пупочной вены или периферически вводимым центральным катетером и НЭК остается спорной [1, 11].

Мы также проанализировали связь между анемией, переливанием препаратов крови и различными степенями тяжести НЭК и фульминантным НЭК. Статистический анализ показал отсутствие связи между анемией, переливанием крови и различными степенями тяжести НЭК или фульминантным НЭК ($p > 0,05$). Однако суммарный объем трансфузии был зна-

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика детей с ОНМТ и НЭК

Признак	Группа сравнения ОНМТ без НЭК	Новорожденные с НЭК и ОНМТ	P
Гестационный возраст, нед	31,2 ± 2.0	31.3 ± 2.1	0.923
Масса тела при рождении, г	1365 ± 198	1347 ± 254	0.315
Мужской пол, n (%)	11 (55)	11 (55)	1.000
Кесарево сечение, n (%)	15 (75)	16 (80)	0.678
Артериальная гипертензия у матери, n (%)	8(40)	7 (35)	0.658
Сахарный диабет у матери, n (%)	4 (20)	3 (15)	0.635
Преждевременный разрыв плодных оболочек, n (%)	7 (35)	6 (30)	0.743
Отслойка плаценты, n (%)	2 (10)	9 (45)	0.001
Маловесный к гестационному сроку, n (%)	9 (45)	10 (50)	0.665
Тромбоцитопения, n (%)	4 (20)	5 (25)	0.675
Введение сурфактанта, n (%)	19 (95)	19 (95)	1.000
ИВЛ более 3 суток, n (%)	6 (30)	7 (35)	0.743
Катетеризация пупочных сосудов, n (%)	2 (10)	8 (40)	0.002
ОАП, n (%)	9 (45)	10 (50)	0.665
ИСПП, n (%)	12 (60)	13 (65)	0.358
Длительность АБ-терапии, дни	15.0 (9.0, 23.2)	17.0 (10, 28.0)	0.197
Первое кормление, дни	3.0 (1.0, 3.0)	2.0 (2.0, 5.0)	0.087
Искусственное вскармливание, n (%)	8 (40)	7 (35)	0.658

чительно выше у младенцев с НЭК III стадии, чем у младенцев с НЭК II стадии (p = 0,034).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа мы обнаружили, что тяжелая анемия в течение 72 ч [OR=2,231, P=0,014], переливание эритроцитарной массы в течение 24 ч после начала клинических проявлений НЭК [OR=4,705, P=0,014], в течение 48 ч [OR=5,875, P=0,009] и в течение 72 ч [OR=2,760, P=0,012] повышают риск развитиия некротизирующего энтероколита у детей с очень низкой массой тела при рождении.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одним из распространенных осложнений с высокой смертностью у новорожденных, особенно у детей с очень низкой массой тела при рождении [1, 3]. В последние годы исследованиям связи анемии, переливания эритроцитов и НЭК уделяется большое внимание, но взаимосвязь между ними до сих пор не до конца понятна. В проведенном исследовании мы обнаружили, что как тяжелая анемия, так и переливание эритроцитарной массы повышают риск развития НЭК у детей с ОНМТ. Мы обнаружили, что тяжелая анемия повышает риск развития НЭК. Ранее проведенное проспективное когортное исследование показало, что анемия связана с повреждением кишечника [3]. Возможный механизм заключается в том, что анемический синдром может снижать экспрессию белка ZO-1, увеличивать проницаемость кишечного барьера и усиливать воспаление кишечника за счет изменения функции макрофагов, что приводит к повреждению кишечника и риску развития НЭК [5, 9]. Наше исследование показало, что риск развития НЭК увеличивается в течение последующих 24–72 ч после переливания эритроцитарной массы у детей с очень низкой массой тела при рождении, а общий объем перелитых эритроцитов был выше на III стадии НЭК, чем на II стадии. Многочисленные исследования показали, что переливание эритроцитов может быть связано с повышенным риском развития НЭК [8, 14]. Кроме того, была предложена концепция трансфузионно-ассоциированного некротизирующего энтероколита, которая относится к возникновению НЭК в течение 48 ч после переливания эритроцитов у новорожденных. В одном из исследований среди 3 652 младенцев у 49 развился НЭК, и 17 случаев произошли в течение 48 ч после переливания крови. Они пришли к выводу, что предшествующее переливание эритроцитов в течение 48 ч до начала НЭК, по-видимому, является независимым фактором риска развития НЭК у недоношенных детей. В процессе обработки и хранения компонентов крови старение и разрушение эритроцитов, а также воспалительные медиаторы могут снижать деформируемость эритроцитов, увеличивать их адгезионную агрегацию и способствовать возникновению нарушений в системе микроциркуляторного русла кишечных сосудов [16]. Реперфузия кровотока верхней брыжеечной артерии может легко нарушить регуляцию мезентериального кровообращения и повысить восприимчивость к повреждению кишечного барьера [2, 16]. В нашем исследовании небольшой размер выборки не позволяет сделать более значимый вывод. Поэтому необходимы хорошо спланированные проспективные многоцентровые исследования по данной теме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евсюкова, И. И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий / И. И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 3. – С. 93–102.
2. Клинический опыт диагностики хирургической стадии и лечебной тактики при некротическом энтероколите у новорожденных / И. Ю. Шейкин, В. А. Саввина, А. Р. Варфоломеев, В. Н. Николаев // Вестник Северо-Восточного федерального универ. им. М. К. Аммосова. – 2020. –Т.18.–№1.–С. 60–68.
3. Микробиота новорожденных с осложненным течением некротизирующего энтероколита и ее влияние на исход заболевания / И. Ю. Карпова, Д. В. Карпеева, Л. Ю. Послова, В. В. Паршиков // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11. – № S. – С. 64.
4. Neu J. Necrotizing enterocolitis / J. Neu, W.A.Walker // N.Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 364, №3. – P. 255-64.

Поступила: 10. 05. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618.3-06

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

И.В. Курлович, С.А. Васильев, Е.Т. Зубовская, С.А. Виктор, Т.П. Ващилина
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Реферат
Секретируемые клетками внеклеточные везикулы являются объектом пристального внимания исследователей не только в качестве компонента нового типа межклеточного взаимодействия и регуляции, но и в качестве потенциальных биомаркеров, отражающих клеточные процессы, происходящие в организме, в том числе и при патологиях. На сегодняшний день микровезикулы рассматриваются исследователями как ключевое звено в процессе межклеточной коммуникации. Внеклеточные везикулы, включая экзосомы и микровезикулы, представляют собой наноразмерные мембранные структуры, секретируемые различными клетками организма и обладающие выраженной биологической активностью. Входящие в состав везикул молекулы характерны для типа секретирующих их клеток и полностью сохраняют соответствующую биологическую активность. Гиперпродукция внутриклеточных везикул связана с наличием самых различных физиологических и патологических состояний, таких как клеточная адгезия, апоптоз, иммунный ответ, сосудистые функции, ремоделирование сосудов и ангиогенез, гемостаз и тромбоз, нормальная и патологическая беременность. При различных патологиях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (сердечно-сосудистые заболевания, преэклампсия, сахарный диабет), наблюдается повышенный уровень тромбоцитарных микровезикул, что указывает на их возможное участие в патогенезе тромбозов. Настоящий обзор систематизирует современные данные о молекулярных механизмах участия внеклеточных везикул в развитии преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и других осложнений беременности. Анализ литературы демонстрирует, что внеклеточные везикулы плацентарного происхождения являются перспективными кандидатами для создания инновационных диагностических платформ и терапевтических стратегий в акушерстве.
Ключевые слова: *внеклеточные везикулы, межклеточное взаимодействие, биомаркер, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, преждевременные роды.*

EXTRACELLULAR VESICLES IN THE PATHOGENESIS OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

I. V. Kurlovich, S. A. Vasiliev, E. T. Zubovskaya, S. A. Viktor, T.P. Vashchylina
State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and child"

Abstract
Extracellular vesicles secreted by cells are the focus of intense research interest, not only as components of a novel type of intercellular interaction and regulation but also as potential biomarkers reflecting cellular processes occurring in the body, including those in pathologies. To date, microvesicles are regarded by researchers as a key link in the process of intercellular communication. Extracellular vesicles, including exosomes and microvesicles, are nanoscale membrane structures secreted by various cells of the body and possessing pronounced biological activity. The molecules contained within the vesicles are characteristic of the type of cells that secrete them and fully retain their corresponding biological activity. The overproduction of extracellular vesicles is associated with a variety of physiological and pathological conditions, such as cell adhesion, apoptosis, immune response, vascular functions, vascular remodeling and angiogenesis, hemostasis and thrombosis, and normal and pathological pregnancy. In various pathologies accompanied by endothelial dysfunction (cardiovascular diseases, preeclampsia, diabetes mellitus), elevated levels of platelet microvesicles are observed, indicating their possible involvement in the pathogenesis of thrombosis. This review systematizes current data on the molecular mechanisms of extracellular vesicles involvement in the development of preeclampsia, gestational diabetes mellitus, preterm birth, and other pregnancy complications. An analysis of the literature demonstrates that placental-derived extracellular vesicles are promising candidates for the development of innovative diagnostic platforms and therapeutic strategies in obstetrics.
Key words: *extracellular vesicles, intercellular interactions, biomarker, endothelial dysfunction, preeclampsia, preterm birth.*

Адреса для корреспонденции:
И. В. Курлович, тел.: +375 (17) 300-29-71, моб. тел.: +375 (29) 634-51-41, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com
С. А. Васильев, e-mail: director@medcenter.by, Е. Т. Зубовская, e-mail: laigp@medcenter.by
С. А. Виктор, e-mail: laigp@medcenter.by, Т.П. Ващилина, e-mail: lrz@medcenter.by

ВВЕДЕНИЕ

Акушерские и перинатальные осложнения остаются одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Преэклампсия встречается у 2–8 % беременностей и является основной причиной материнской смертности, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [1–3]. Преждевременные роды, происходящие до 37 недель гестации, затрагивают около 10 % всех беременностей и являются ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности [2, 4]. Гестационный сахарный диабет (ГСД) диагностируется у 6–15 % беременных женщин и ассоциирован с повышенным риском макросомии плода, метаболических нарушений у матери и ребенка [5, 6].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии гестационных осложнений, молекулярные механизмы их развития остаются не до конца изученными. Традиционные биомаркеры, используемые в клинической практике, часто обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для ранней диагностики и прогнозирования осложнений беременности. В последнее десятилетие внимание исследователей привлекают внеклеточные везикулы (ВВ) — гетерогенная популяция мембранных наночастиц, секретируемых практически всеми типами клеток и присутствующих в биологических жидкостях [7, 8].

В контексте беременности плацента является основным источником ВВ, поступающих в материнский кровоток [9, 10]. Плацентарные ВВ участвуют в установлении и поддержании материнско-фетальной толерантности, регуляции ангиогенеза, ремоделировании спиральных артерий и модуляции материнского иммунного ответа [11, 12]. При патологической беременности количество, размер и молекулярный состав плацентарных ВВ существенно изменяются, что может способствовать развитию осложнений [1, 13]. Современные данные свидетельствуют о важной роли внеклеточных везикул плацентарного происхождения в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений.

ВВ представляют собой гетерогенную популяцию мембранных наночастиц, которые секретируются клетками в межклеточное пространство и биологические жидкости. Современная классификации подразделяет ВВ на основные категории: экзосомы (30–150 нм), микровезикулы (100–1000 нм) и апоптотические тельца (500–2000 нм). ВВ содержат разнообразные молекулярные вещества, включающие белки, липиды, мРНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК и ДНК, которые отражают физиологическое и патологическое состояние клеток-продуцентов [8, 14].

Экзосомы образуются в результате инвагинации мембраны эндосом с формированием мультивезикулярных телец (МВТ), которые затем сливаются с плазматической мембраной, высвобождая экзосомы во внеклеточное пространство. Они характеризуются наличием специфических маркерных белков, включая тетраспанины (CD9, CD63, CD81), белки комплекса *ESCRT (endosomal sorting complex required for transport)*. Микровезикулы формируются путем прямого отпочкования от плазматической мембраны клетки в результате локальной реорганизации цитоскелета и перераспределения фосфолипидов. Апоптотические тельца образуются при фрагментации клеток, подвергающихся программированной клеточной смерти [7].

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению внеклеточных везикул (ISEV), опубликованным в руководстве MISEV2023, термин «внеклеточные везикулы» является предпочтительным для обозначения всех типов везикул, если их точное происхождение не установлено [15]. Молекулярный состав ВВ включает широкий спектр биологически активных молекул: белки (ферменты, факторы транскрипции, рецепторы), липиды (холестерин, сфингомиелин, фосфатидилсерин), нуклеиновые кислоты (мРНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК, митохондриальная и геномная ДНК) [4, 7]. Состав ВВ зависит от типа клетки-продуцента, ее физиологического состояния и внешних стимулов. Функции ВВ в организме многообразны и включают межклеточную коммуникацию, перенос сигнальных молекул, модуляцию иммунного ответа, регуляцию ангиогенеза, участие в процессах коагуляции и тканевой регенерации [7, 8].

Методы выделения ВВ включают ультрацентрифугирование (дифференциальное и градиентное), эксклюзионную хроматографию, иммуноаффинное выделение, полиэтиленгликолевую преципитацию, микрофлюидные технологии и ультрафильтрацию [9, 15]. Ультрацентрифугирование остается «золотым стандартом» для выделения экзосом, однако этот метод трудоемок, требует больших объемов образцов и специализированного оборудования [15]. Эксклюзионная хроматография обеспечивает более мягкое выделение ВВ с сохранением их функциональной активности, но может быть менее эффективной для образцов с высоким содержанием белков [15]. Иммуноаффинное выделение позволяет селективно изолировать ВВ, экспрессирующие специфические поверхностные маркеры (например, плацентарные ВВ, несущие плацентарную щелочную фосфатазу — PLAP), что особенно важно для исследований в акушерстве [4, 13].

Анализ размера и концентрации ВВ проводится методами динамического светорассеяния (DLS), анализа траекторий наночастиц (NTA) и резистивного импульсного зондирования (RPS). Морфология везикул оценивается с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), криоэлектронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии. Биохимическая характеристика включает вестерн-блоттинг для детекции маркерных белков (CD9, CD63, CD81, TSG101, Alix) и проточную цитометрию для анализа поверхностных антигенов [14, 15].

Метод масс-спектрометрии позволяет идентифицировать сотни белков в везикулах [16]. Транскриптомный анализ включает секвенирование РНК (RNA-seq) для профилирования мРНК и длинных некодирующих

РНК, а также специализированные методы для анализа микроРНК (qRT-PCR, микрочипы, малое РНК-секвенирование) [10, 13, 17–20].

В акушерской практике наиболее часто используемыми биологическими материалами являются материнская плазма или сыворотка крови, что обусловлено их доступностью и неинвазивностью получения [1, 4, 13, 16, 17, 19–23]. Реже используются амниотическая жидкость, плацентарная ткань, пуповинная кровь и моча [9, 24].

ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В АКУШЕРСТВЕ

В контексте репродуктивной биологии ВВ играют критическую роль на всех этапах беременности – от имплантации эмбриона до родов [9–11]. Плацентарные ВВ обнаруживаются в материнской крови уже с 6 недель гестации, их количество прогрессивно увеличивается во втором и третьем триместрах, достигая максимума к моменту родов [22]. После родов концентрация плацентарных ВВ быстро снижается, что подтверждает их плацентарное происхождение [22]. Плацентарные везикулы участвуют в установлении материнско-фетальной толерантности, регуляции инвазии трофобласта, ремоделировании спиральных артерий и модуляции материнского иммунного и эндотелиального ответа [10–12].

Установление материнско-фетальной толерантности является одной из ключевых функций плацентарных ВВ. Плацентарные ВВ содержат иммуномодулирующие молекулы, которые способствуют подавлению материнского иммунного ответа против полуаллогенного плода [11, 12]. Исследования показали, что плацентарные экзосомы могут ингибировать пролиферацию и активацию материнских Т-лимфоцитов, индуцировать апоптоз активированных иммунных клеток и способствовать дифференцировке регуляторных Т-клеток (Treg) [11, 12]. Кроме того, плацентарные ВВ участвуют в модуляции активности естественных киллеров (NK-клеток) в децидуальной оболочке, что критически важно для успешной имплантации и плацентации [11, 14].

Регуляция ангиогенеза и ремоделирование спиральных артерий — еще одна важная функция плацентарных ВВ. Экзосомы, секретируемые трофобластом, содержат проангиогенные факторы васку клоэндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и микроРНК *(miR-126, miR-210),* которые стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, способствуя формированию плацентарной сосудистой сети [10, 18]. Плацентарные ВВ также участвуют в ремоделировании спиральных артерий матки, необходимом для обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровотока [10].

Межклеточная коммуникация между различными компартментами плаценты и между плацентой и материнскими органами осуществляется посредством ВВ [9–11]. Экзосомальные микроРНК, секретируемые плацентой, могут модулировать экспрессию генов в материнских эндотелиальных клетках, гепатоцитах, адипоцитах и иммунных клетках, координируя материнские физиологические адаптации к беременности [10, 18]. Например, плацентарные экзосомы, содержащие miR-517a и miR-517c, могут влиять на метаболизм глюкозы в материнских тканях [25].

Участие ВВ в плацентарном гомеостазе включает регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза трофобласта. ВВ, секретируемые синцитиотрофобластом, могут влиять на функцию цитотрофобласта и экстравиллезного трофобласта, модулируя их инвазивные свойства и способность к ремоделированию спиральных артерий [10, 11].

Материнские ВВ могут проникать через плацентарный барьер и влиять на развитие плода, хотя механизмы и масштабы этого процесса требуют дальнейшего изучения [10, 11].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное расстройство беременности, характеризующееся артериальной гипертензией и протеинурией после 20 недель гестации, часто сопровождающееся полиорганной дисфункцией [1, 2, 5]. Патогенез ПЭ является многофакторным и включает нарушение плацентации, эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление, оксидативный стресс и дисбаланс ангиогенных факторов [1, 5]. В последние годы накоплены убедительные доказательства того, что ВВ плацентарного происхождения играют центральную роль в патогенезе ПЭ [1, 13, 16, 17, 19–23].

Эндотелиальная дисфункция является ключевым патофизиологическим звеном ПЭ, приводящим к системной вазоконстрикции, повышению сосудистой проницаемости и активации коагуляционного каскада [1, 5]. Плацентарные ВВ, секретируемые в избыточном количестве при ПЭ, индуцируют эндотелиальную дисфункцию посредством нескольких механизмов [1, 22, 23, 26].

Плацентарные экзосомы при ПЭ содержат повышенные уровни антиангиогенных факторов — растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng). sFlt-1 связывает и нейтрализует проангиогенные факторы VEGF и PlGF, тогда как sEng ингибирует сигнальный путь TGF-β (трофобластический β-глобулин). Доставка этих антиангиогенных факторов к эндотелиальным клеткам посредством экзосом приводит к нарушению эндотелиальной функции, снижению продукции оксида азота (NO) и повышению сосудистого тонуса [1].

Количество плацентарных ВВ, высвобождаемых в материнский кровоток, значительно увеличено при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [1, 22, 23]. Это увеличение отражает повышенный оксидативный стресс и апоптоз синцитиотрофобласта, характерные для ПЭ [22]. Избыточное количество плацентарных ВВ может непосредственно активировать

эндотелиальные клетки, индуцируя экспрессию молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов [23].

Плацентарные ВВ при ПЭ характеризуются измененным размером и морфологией. Исследования показали увеличение доли средних и крупных ВВ *(medium/large EVs)* в материнской крови при ПЭ, что может отражать различные механизмы везикулогенеза в условиях плацентарного стресса. Эти крупные везикулы могут обладать более выраженной способностью активировать эндотелиальные и иммунные клетки [17].

Недавние исследования выявили роль специфических белков в развитии эндотелиальной дисфункции при ПЭ. Вазорин (VASN), регулятор сигнального пути TGF-β, был идентифицирован как важный компонент плацентарных ВВ. При тяжелой ПЭ наблюдается снижение уровня внеклеточного везикулярного вазорина в плазме, что коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции. Механизмы, посредством которых снижение вазорина способствует патогенезу ПЭ, требуют дальнейшего изучения, однако предполагается его участие в регуляции эндотелиального гомеостаза и ангиогенеза [27]. Многочисленные исследования продемонстрировали значительные изменения профилей экзосомальных микроРНК в материнской крови при ПЭ [1, 10, 13, 17–21].

Исследование *Gál L. et al.* (2024) провело профилирование малых РНК в экзосомах материнской крови в первом триместре беременности у женщин, у которых впоследствии развилась ранняя ПЭ. Было идентифицировано 23 дифференциально экспрессированных микроРНК, включая miR-134, miR-376c, miR-486-3p и miR-590-5p. Эти микроРНК участвуют в регуляции ангиогенеза, воспаления и клеточной пролиферации. Важно, что изменения экспрессии этих микроРНК обнаруживаются за несколько недель до клинических проявлений ПЭ, что открывает возможности для ранней диагностики [1, 13].

Другое исследование выявило повышенную экспрессию miR-483, miR-424, miR-101, miR-203a-3p и miR-548c-5p, а также miR-15a-5p, miR-125a-5p, miR-486-1-5p и miR-486-2-5p в экзосомах материнской крови в сроке до 12 недель беременности у женщин с последующим развитием ПЭ. Эти микроРНК могут служить ранними предикторами ПЭ, хотя их клиническая валидация требует проведения крупномасштабных проспективных исследований [1].

При клинически манифестной ПЭ наблюдаются выраженные изменения экзосомальных микроРНК. Исследование *Shan Y. et al.* (2024) систематизировало данные о роли экзосомальных микроРНК как потенциальных биомаркеров ПЭ [10]. Среди наиболее часто дисрегулированных микроРНК при ПЭ выделяются miR-210 (гипоксия-индуцируемая микроРНК), miR-155 (провоспалительная), miR-517 (плацента-специфичная), miR-520 и miR-525 (семейство C19MC) [10, 18].

Zou G. et al. (2022) идентифицировали miR-31-5p как потенциальный биомаркер ПЭ. Уровни miR-31-5p были повышены как в плацентарных, так и в периферических экзосомах крови у женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой. МикроРНК-31-5p участвует в регуляции ангиогенеза и воспаления, воздействуя на сигнальные пути VEGF и NF-κB [20].

Awoyemi T. et al. (2024) провели анализ микроРНК в средних/крупных плацентарных ВВ при нормальной беременности и ПЭ. Было выявлено 38 дифференциально экспрессированных микроРНК, многие из которых связаны с регуляцией ангиогенеза, иммунного ответа и клеточной пролиферации. Интересно, что профили микроРНК различались между ранней и поздней ПЭ, что может отражать различные патофизиологические механизмы этих подтипов заболевания [17].

Плацентарная гипоксия является ключевым патогенетическим фактором ПЭ, особенно ее ранней формы. *Gusar V. et al.* (2022) исследовали диагностический потенциал экзосомальных гипоксия-индуцируемых микроРНК *(hypoxamiRs)* на доклинической стадии ПЭ. Было показано, что изменения уровней *hypoxamiRs* в экзосомах материнской крови связаны с процессами сумоилирования *(SUMOylation)* — посттрансляционной модификации белков, играющей роль в клеточном ответе на гипоксию. Данные указывают на сложную взаимосвязь между гипоксией, эпигенетической регуляцией и везикулярной коммуникацией в патогенезе ПЭ [19].

Помимо микроРНК, белковый состав плацентарных экзосом существенно изменяется при ПЭ. *Navajas R. et al.* (2022) провели количественный протеомный анализ очищенных экзосом сыворотки крови и идентифицировали потенциальные биомаркеры ПЭ. Было выявлено несколько белков, дифференциально экспрессированных при ПЭ, включая белки, участвующие в коагуляции, воспалении, комплементарном каскаде и липидном метаболизме. Среди идентифицированных белков особый интерес представляют компоненты системы комплемента (C3, C4, фактор B), уровни которых повышены в экзосомах при ПЭ. Это согласуется с концепцией избыточной активации комплемента как одного из патогенетических механизмов ПЭ. Также были выявлены изменения уровней аполипопротеинов *(ApoA1, ApoB, ApoE),* что может отражать нарушения липидного метаболизма при ПЭ [16].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности, поражающее 6–15 % беременных женщин [6, 28, 29]. ГСД ассоциирован с повышенным риском макросомии плода, неонатальной гипогликемии, преждевременных родов, а также долгосрочными метаболическими последствиями для матери и ребенка [6, 28]. Роль ВВ в патогенезе ГСД активно изучается [6, 9, 25, 28].

Плацентарные ВВ при ГСД характеризуются измененным молекулярным составом, который может

способствовать развитию инсулинрезистентности и нарушению метаболизма глюкозы. *James-Allan L. u Devaskar S.* (2021) в своем обзоре систематизировали данные о роли ВВ в ГСД. Плацентарные экзосомы при ГСД содержат измененные уровни микроРНК, регулирующих инсулиновую сигнализацию и метаболизм глюкозы [25].

Протеомный анализ плацентарных ВВ при ГСД выявил повышенные уровни белка S100A9, участвующего в воспалительных процессах [9]. Хроническое низкоуровневое воспаление является характерной чертой ГСД и может способствовать развитию инсулинрезистентности [28]. Плацентарные ВВ, содержащие провоспалительные белки, могут усиливать системное воспаление и метаболическую дисфункцию [9].

Помимо преэклампсии и ГСД, ВВ плацентарного происхождения участвуют в патогенезе других акушерских осложнений, включая преждевременные роды, задержку роста плода (ЗРП), репродуктивные потери и послеродовые осложнения.

ЗРП часто ассоциирована с плацентарной недостаточностью и нарушением маточно-плацентарного кровотока. При ЗРП наблюдаются изменения количества и состава плацентарных ВВ [22]. *Ortega M. et al.* (2022) в своем обзоре подчеркивают роль плацентарных ВВ в патофизиологии ЗРП [12]. Снижение секреции проангиогенных факторов и микроРНК, стимулирующих рост, в плацентарных ВВ может способствовать нарушению фетального роста. Кроме того, высокие уровни антиангиогенных факторов (sFlt-1, sEng) в плацентарных ВВ при ЗРП могут усугублять плацентарную недостаточность [12].

Нарушение везикулярной коммуникации на ранних этапах беременности может приводить к неудачной имплантации и ранним репродуктивным потерям [11, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внеклеточные везикулы плацентарного происхождения представляют собой ключевые медиаторы материнско-фетальной коммуникации, играющие критическую роль как в физиологической беременности, так и в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений.

Анализ литературы демонстрирует, что при патологической беременности количество, размер и молекулярный состав плацентарных ВВ существенно изменяются. Плацентарные экзосомы при преэклампсии содержат повышенные уровни антиангиогенных факторов *(sFlt-1, sEng)* и измененные профили микроРНК, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление и оксидативный стресс. При гестационном сахарном диабете плацентарные ВВ характеризуются дисрегуляцией микроРНК и белков, участвующих в инсулиновой сигнализации и метаболизме глюкозы, что может способствовать развитию инсулинрезистентности и метаболических нарушений у матери и плода.

Одним из наиболее перспективных направлений исследований ВВ в акушерстве является их использование в качестве неинвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования осложнений беременности. Концепция «жидкостной биопсии» *(liquid biopsy),* основанная на анализе ВВ в материнской крови, привлекает значительное внимание исследователей и клиницистов. Однако клиническое применение ВВ-биомаркеров сталкивается с рядом методологических и практических ограничений. Отсутствие стандартизации методов выделения и молекулярной характеристики ВВ, гетерогенность дизайна исследований, относительно небольшие размеры выборок и противоречия в результатах различных исследований затрудняют трансляцию фундаментальных открытий в клиническую практику. Для преодоления этих ограничений необходимы стандартизация методологии в соответствии с рекомендациями MISEV2023, проведение крупномасштабных многоцентровых проспективных исследований и разработка автоматизированных платформ для анализа ВВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia / J. Qi, B. Wu, X. Chen [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 136.
2. Prevention of preeclampsia with low-molecular-weight heparins / S. V. N. Serov, P. N. M. Pasman, P. M. A. Pismak [и др.] // Akusherstvo i ginekologiia. – 2025. – T. 1_2025 – C. 12–17.
3. Preeclampsia as a life-threatening condition / O. A. S. Olenev, N. V. A. Novikova, R. V. E. Radzinsky, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia // Akusherstvo i ginekologiia. – 2020. – T. 3_2020 – C. 48–57.
4. Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Pregnancy Complications and Prospects on a Liquid Biopsy for Hemoglobin Bart's Disease / P. Chaemsaithong, S. Luewan, M. Taweevisit [et al.] // IJMS. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5658.
5. Chiang, Y.-T. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms / Y.-T. Chiang, K.-M. Seow, K.-H. Chen // IJMS. – 2024. – Vol. 25, № 8. – P. 4532.
6. Unraveling the complex web: pathogenesis and prevention of gestational diabetes mellitus-related fetal overgrowth / X.-Y. Jiang, D.-W. Chen, T. Duan [и др.] // Front. Cell Dev. Biol. – 2026. – T. 14 – C. 1744305.
7. Doyle, L. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis / L. Doyle, M. Wang // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 727.
8. Kalluri, R. The biology , function , and biomedical applications of exosomes / R. Kalluri, V. S. LeBleu // Science. – 2020. – Vol. 367, № 6478. – P. eaau6977.
9. The exosome: a review of current therapeutic roles and capabilities in human reproduction / M. Dimik, P. Abeysinghe, J. Logan, M. Mitchell // Drug Deliv. and Transl. Res. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 473–502.
10. Exploring the role of exosomal MicroRNAs as potential biomarkers in preeclampsia / Y. Shan, B. Hou, J. Wang [и др.]

// Front. Immunol. – 2024. – Т. 15 – С. 1385950.
11. Fazeli, A. The evolving roles of extracellular vesicles in embryo-maternal communication / A. Fazeli, K. Godakumara // Commun Biol. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 754.
12. Unfolding the role of placental-derived Extracellular Vesicles in Pregnancy: From homeostasis to pathophysiology / M. A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [и др.] // Front. Cell Dev. Biol. – 2022. – Т. 10 – С. 1060850.
13. Exosomal small RNA profiling in first-trimester maternal blood explores early molecular pathways of preterm preeclampsia / L. Gál, Á. Fóthi, G. Orosz [и др.] // Front. Immunol. – 2024. – Т. 15 – С. 1321191.
14. Erythrocyte microvesicles and cell-free nucleic acids as biomarkers of gestational diabetes in the third trimester: A comparative study / M. D. Toylybaeva, T. M. Tleubaeva, A. D. Uvasheva [и др.] // Репрод Мед (Центр Азия). – 2025. – № 4. – С. 149–158.
15. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches / J. A. Welsh, D. C. I. Goberdhan, L. O'Driscoll [et al.] // J of Extracellular Vesicle. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. e12404.
16. Quantitative proteomic analysis of serum-purified exosomes identifies putative pre-eclampsia-associated biomarkers / R. Navajas, A. Ramos-Fernandez, I. Herraiz [et al.] // Clin Proteom. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 5.
17. MicroRNA analysis of medium/large placenta extracellular vesicles in normal and preeclampsia pregnancies / T. Awoyemi, S. Jiang, M. Rahbar [и др.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2024. – Т. 11 – С. 1371168.
18. Jin, J. Placental exosomes: A proxy to understand pregnancy complications / J. Jin, R. Menon // American J Rep Immunol. – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. e12788.
19. Diagnostic Potential of Exosomal HypoxamiRs in the Context of Hypoxia–Sumoylation–HypoxamiRs in Early Onset Preeclampsia at the Preclinical Stage / V. Gusar, A. Timofeeva, V. Chagovets [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 101.
20. MiR-31-5p from placental and peripheral blood exosomes is a potential biomarker to diagnose preeclampsia / G. Zou, Q. Ji, Z. Geng [et al.] // Hereditas. – 2022. – Vol. 159, № 1. – P. 35.
21. Circulating miRNAs and Preeclampsia: From Implantation to Epigenetics / S. R. Giannubilo, M. Cecati, D. Marzioni, A. Ciavattini // IJMS. – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1418.
22. Extracellular Vesicles as Biomarkers of Pregnancy Complications / A. K. Popova, E. S. Vashukova, R. A. Illarionov [et al.] // IJMS. – 2024. – Vol. 25, № 22. – P. 11944.
23. The implications of exosomes in pregnancy: emerging as new diagnostic markers and therapeutics targets / M. Ghafourian, R. Mahdavi, Z. Akbari Jonoush [et al.] // Cell Commun Signal. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 51.
24. Diverse RNAs in human umbilical cord-derived exosomes and their therapeutic potential / A. Khezrian, Z. Sobhi Amjad, A. Khaghani Boroujeni, A. Shojaeian // RNA Biology. – 2025. – Vol. 22, № 1. – P. 1–14.
25. James-Allan, L. B. Extracellular vesicles and their role in gestational diabetes mellitus / L. B. James-Allan, S. U. Devaskar // Placenta. – 2021. – Vol. 113 – P. 15–22.
26. Platelets and platelet-derived microvesicles: Phenotype, content, impact on endothelial cells / O. I. Stepanova, M. A. Pereviazkina, K. L. Markova [и др.] // Med. immunol. – 2025. – Т. 27, № 6. – С. 1219–1246.
27. Vasorin at the crossroads: charting new paths in preeclampsia research / S. Murugesan, L. Saravanakumar, J. C. Fernandez-Morales [и др.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2025. – Т. 12 – С. 1703770.
28. From Molecular Insights to Clinical Management of Gestational Diabetes Mellitus—A Narrative Review / M.-Z. Assani, L. Boldeanu, M.-M. Manolea [et al.] // IJMS. – 2025. – Vol. 26, № 17. – P. 8719.
29. Характеристика состава микровезикул крови при физиологической беременности и беременности, отягощенной синдромом задержки роста плода / Микаелян Асмик Гагиковна, Марей Мария Владимировна, Суханова Юлия Алексеевна [и др.]. – 2019. – Art. № https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-sostava-mikrovezikul-krovi-pri-fiziologicheskoi-beremennosti-i-beremennosti-otyagoschennoi-sindromom-zaderzhki-rosta/pdf.
30. Placenta-Derived Exosomes as a Modulator in Maternal Immune Tolerance During Pregnancy / K. Bai, X. Li, J. Zhong [и др.] // Front. Immunol. – 2021. – Т. 12 – С. 671093.

Поступила: 03. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618:577.114.5

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА В ГИНЕКОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (Обзор литературы)

С.А. Креер, С.И. Михалевич
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат
В статье представлен обзор данных литературы о возможностях и перспективах применения гиалуроновой кислоты в гинекологии.
В современной медицине гиалуроновая кислота используется не только в эстетической гинекологии, но и в регенеративном направлении ввиду уникальных физико-химических свойств (биосовместимость, биодеградируемость, высокая гидрофильность, вязкоэластичность) и возможности направленной химической модификации. Ряд патологических состояний (синехии полости матки, гипоплазия эндометрия, несостоятельность рубца матки) приводят к нарушению репродуктивной функции и влияют на качество жизни женщин.
Заключение. Оптимизация лечения и разработка эффективной медицинской профилактики указанных заболеваний являются важным направлением развития в гинекологии.
Ключевые слова: *гиалуроновая кислота, регенерация тканей, рубец матки, эндометрий, репарация, внеклеточный маткрикс, биосовместимость.*

HYALURONIC ACID IN GYNECOLOGY: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS (Literature review)

S.A. Kreyer, S.I. Mikhalevich
Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract
The article presents a review of literature data on the possibilities and prospects of using hyaluronic acid in gynecology. In modern medicine, hyaluronic acid is used not only in aesthetic gynecology but also in the regenerative field due to its unique physical and chemical properties (biocompatibility, biodegradability, high hydrophilicity, and viscoelasticity) and the possibility of directed chemical modification. A number of pathological conditions (uterine cavity synechiae, endometrial hypoplasia, and uterine scar failure) lead to reproductive dysfunction and affect the quality of life for women.
Conclusion: Optimizing treatment and developing effective medical prevention for these conditions is an important area of development in gynecology.
Key words: *hyaluronic acid, tissue regeneration, uterine scar, endometrium, repair, extracellular matrix, and biocompatibility.*

Введение

Гиалуроновая кислота (ГК) — это широко распространенный гликозаминогликан с различными биологическими функциями, зависящими от его молекулярной массы. В современной гинекологии ГК занимает особое место ввиду своих биологических свойств на клетки в организме человека: стимуляцию регенераторных процессов, гидратацию тканей. ГК оказывает различное действие: низкомолекулярная ГК и ультранизкомолекулярная формы обеспечивают регенерацию тканей и ангиогенезу, в то время как высокомолекулярная форма ГК приоритетно оказывает противовоспалительное действие [1]. Ввиду уникальных физико-химических свойств (биосовместимость, биодеградируемость, высокая гидрофильность, вязкоэластичность) и возможности направленной химической модификации, ГК и ее производные нашли широчайшее использование в гинекологии.

В связи с вышеуказанным, целью работы явился обзор и анализ литературных данных экспериментального и клинического опыта применения ГК для лечения и медицинской профилактики заболеваний у женщин, персонификации и оценки их эффективности, применения инновационных технологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ отечественной и мировой литературы по направлениям: примение ГК при лечении и медицинской профилактике заболеваний в гинекологии на экспериментальном и клиническом этапах. Для написания данного обзора был осуществлен поиск источников в отечественных и зарубежных публикациях, отечественных и международных системах по-

Адреса для корреспонденции:
С.А. Креер, моб. тел.: +375 (29) 379-92-39, e-mail: kreersvetlana@mail.ru,
С. И. Михалевич, моб. тел.: +375 (29) 633-52-62

иска *(PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary и др.)*. В обзор были включены источники с результатами оригинальных исследований, систематические обзоры; статьи из рецензируемой литературы, руководств для врачей и периодических изданий, идентифицируемых по ключевым словам: гиалуроновая кислота в гинекологии, регенерация тканей матки в гинекологии, регенерация эндометрия в гинекологии. Гели на основе ГК применяли для медицинской профилактики и лечения внутриматочных синехий после хирургических вмешательств, например, гистероскопии, гистерорезектоскопии и расширения цервикального канала с последующим диагностическим или лечебным выскабливанием полости матки. Данные литературы свидетельствуют о том, что применение гелей на основе ГК снижает частоту образования синехий, что, в свою очередь, способствует сохранению фертильности [2–3].

В современных регенеративных технологиях ГК используется как компонент биоматериалов и гидрогелей для транспортировки факторов роста. Согласно данным международной литературы авторы доказывают на моделях повреждения эндометрия, что инъекционные гидрогели на базе ГК, в комбинированном действии с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), приводят к регенерации слизистой оболочки матки, увеличению толщины эндометрия, уменьшению фиброза и активации ангиогенеза, в результате чего происходит восстановление репродуктивной функции. Данные исследования доказывают возможности применения ГК в комплексной терапии бесплодия и невынашивания беременности, обусловленного гипоплазией эндометрия, синдромом Ашермана [4–6].

В лабораторных условиях комбинация ГК с аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, способствует усилению пролиферации фибробластов, повышает продукцию коллагена, что подтверждает потенциал таких композиций для восстановления тканей [7].

Также имеются данные о клиническом применении ГК для терапии генитоуринарного синдрома в период менопаузы, постменопаузы, после лучевой терапии органов малого таза (ОМТ). Локальное использование низкомолекулярной ГК способствует оптимизации целостности тканей и улучшению качества жизни пациентов с атрофическими изменениями вульвы и влагалища. Для женщин, имеющих низкую приверженность к лечению гормональными препаратами или противопоказания к эстрогенам, ГК может быть альтернативной терапией для гидратации и уменьшения дискомфортных симптомов, обусловленных атрофией: нарушения сексуальной функции, диспареунии, жжения, сухости, зуд, которые существенно снижают качество жизни [8]. Перспективным направлением является исследование применения низкомолекулярной ГК для ускорения уменьшения поражений, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), но эти данные требуют дальнейшего исследования и валидации [9]. На основании современных данных ГК безопасна в использовании, но возможны некоторые побочные эффекты, которые зависят как от индивидуальных особенностей пациентов, так и от способа применения (наружно, инъекционно). Местные реакции могут быть в виде гиперемии, отека, ощущения дискомфорта и/или болезненности в области введения или аппликации. Как правило, данные симптомы проходят самостоятельно и не требуют определенной терапии [10]. Частота такой местной реакции как гиперчувствительность, низкая: редки случаи легких аллергических реакций, в большинстве в виде отека, покраснения, зуда. Данные реакции не требуют специфического лечения, существенно не снижают качество жизни пациентов и проходят самостоятельно [11]. Транзиторные и самостоятельно разрешаемые воспалительные реакции в виде инфильтратов при инъекционном введении ГК крайне редки по данным литературных источников [12]. Инфекционных осложнений при соблюдении регламентированной техники введения и правил асептики и антисептики, отсутствии сопутствующих факторов риска не отмечено. При этом маркеры воспаления в клинико-лабораторных исследованиях (уровень лейкоцитов и С-реактивного белка) кратковременно могут повышаться, что определяется как реакция на хирургическое вмешательство и не сопровождается клинически значимыми реакциями [13]. На основании данных масштабных когортных исследований при применении ГК в гинекологии в качестве антиадгезивных барьеров риск образования абсцесса не превышал таковой при базисном лечении [14]. Интерес представляют также долгосрочные последствия применения ГК. В современной гинекологической практике системных осложнений (тяжелые аллергические реакции, нарушение функции органов и/или канцерогенность) не выявлено. В большинстве клинических ситуаций ГК биодеградирует, но при этом замещается собственными тканями пациента, что может обеспечивать репарацию и анатомичное восстановление тканей [15–17].

Согласно современным литературным данным ГК может эффективно применяться в сочетании с некоторыми дополнительными методами лечения и медицинской профилактики для оптимизации репаративного, биостимулирующего и противовоспалительного эффекта.

Наиболее научно обоснованные комбинации:

Глюкокортикостероиды (ГКС): совместное применение ГК с ГКС усиливает противовоспалительный и обеспечивает протективный эффект в отношении тканей от цитокин-индуцированного повреждения. При этом исследования демонстрируют, что такая комбинация превалирует над монотерапией [18–19]

Кальция гидроксиапатит: комплексное или поэтапное использование ГК и кальция гидроксиапатита благоприятно воздействует на ремоделирование тканей посредством стимуляции коллагеногенеза и синергетического влияния на непосредственно ткани дермы. Данная комбинация безопасна и не ухудшает качество жизни пациентов [20–21].

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP): комплексное использование ГК с PRP активизирует репарацию тканей, обеспечивает уменьшение экспрессии маркеров воспаления, что подтверждается клинико-лабораторными исследованиями [22].

Хондроитинсульфат: комбинирование хондроитинсульфата и ГК способствует оптимизации реологических свойств препаратов, обеспечивает защиту от ферментативного воздействия и активизирует противовоспалительный эффект. Применение совместно ГК и хондроитина обеспечивает более оптимальное уменьшение болевого синдрома [23].

Трансдермальные энхансеры: При применении в дерматологии доказано, что совместное применение ГК с энхансерами доставки (терпены, диметилсульфоксид, протамин) обеспечивает пролонгирование действия веществ и усиление анальгетического эффекта [24].

В современной клинической практике в гинекологии выбор комплексной терапии — это баланс эффективности, безопасности и индивидульного подхода к пациенту. Все зависит от клинической задачи: репарация слизистой оболочки, медицинская профилактика спаек, в том числе, синехий, противовоспалительный эффект, стимуляция репарации. Все вышеперечисленные комбинации по данным литературных источников характеризуются благоприятным профилем безопасности и могут быть использованы для терапии или медицинской профилактики с учетом индивидуальных особенностей женщин.

Максимальную эффективность от комбинированной терапии с ГК в гинекологии получают пациенты со значительными нарушениями репарации слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите, гипоплазии эндометрия, а также после лечебных/диагностических раздельных диагностических выскабливаний, гистероскопий, гистерорезектоскопий, которые сопровождаются риском образования спаек, в том числе синехий. Также эффективно применение у пациентов с сопутствующими факторами риска, отягощенным анамнезом, коморбидными заболеваниями, предшествующим использованием цитостатиков. При коморбидных заболеваниях необходим мультидисциплинарный подход, персонифицированное лечение и динамическое наблюдение, определение побочных эффектов [25]. Известно, что при наличии у пациентов экстрагенитальной патологии значительно снижается эффект лечения ГК без или в комплексе с биостимулирующими/противовоспалительными веществами. Согласно современным данным международной медицинской литературы, самыми приоритетными коморбидными заболеваниями, которые могут повлиять на результаты лечения, являются: хронические соматические заболевания, в частности, болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни опорно-двигательной системы. У данной категории пациентов сроки регенерации тканей увеличиваются, а также есть повышенные риски инфекционных заболеваний и их осложнений. Среди сердечно-сосудистых заболеваний особое значение представляют такие патологии, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма [26–27]. Психиатрические заболевания и наличие психотических симптомов, в первую очередь, депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушения когнитивных функций, деменция, являются негативными факторами для успешного результата в лечении, снижая мотивацию к лечению, ухудшая приверженность к лечению [28–31].

Неврологические заболевания: мигрень, хронический болевой синдром неврологической этиологии, когнитивные нарушения, эпилепсия, последствия черепно-мозговой травмы существенно могут ограничивать применение некоторых терапевтических методов. Коморбидные аутоиммунные болезни требуют персонифицированного подбора лечения с учетом риска фармакорезистентности и побочных эффектов [29, 32].

Данные свидетельствуют о важности полноценного обследования пациента перед назначением ГК, для получения максимального эффекта от лечения. В Республике Беларусь и Российской Федерации исследователи в онкогинекологии, гинекологии рассматривают перспективы ГК для коррекции урогенитальных нарушений у пациентов после проведения комплексного противоопухолего лечения злокачественных новообразований ОМТ. В терапии вульвовагинальной атрофии перспективными рассматривают комбинацию нескольких методов лечения (ГК+PRP и др.), но необходимы дальнейшие исследования. Кроме того исследователи показали, что при гормонозависимых формах онкопатологии, а также отсутствии комплаентности к лечению менопаузальной гормональной терапией применение ГК в виде неинъекционных и инъекционных форм является эффективным методом терапии вульвовагинальной атрофии и улучшения качества жизни. Доказана также безопасность ГК в виду отсутствия прогрессирования основного заболевания [33, 34].

Современные исследователи описывают эволюцию гиалуроновой кислоты в гинекологической практике: от биомеханических свойств к рецептор-опосредованному управлению восстановлением тканей [35].

В нашей стране проводятся исследования и применяются для регенерации тканей матки (эндометрия, миометрия) МСК жировой ткани, мезенхимальные стволовые клетки, способные к дифференцировке в эндометриально-децидуальном направлении. Исследователи доказали эффективность и безопасность применения данных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в лечении невынашивания беременности, обусловленного гипоплазией эндометрия, а также лечении несостоятельности рубца матки после кесарева сечения. БМКП при соблюдении правил получения и введения способствуют анатомическому восставновлению тканей матки, не вызывают осложнений. МСК, помимо того, что являются предшественниками клеток, необходимых для восставновления

поврежденных тканей, обладают паракринным действием, выделяя большое количество биологически активных веществ, которые способствуют физиологической регенерации тканей: тромбоцитарный, эпидермальный, васкулоэндотелиальный, трансформирующий факторы роста (активин А), основной фактор роста фибробластов, цитокинов, колониестимулирующие факторы, эритропоэтин, фактор роста тромбоцитов и другие [36, 37]. Интерес представляет исследование *Qinqin Hu* с соавторами, которые применяли для заживления рубцов матки экспериментальных животных (ЭЖ) термочувствительный инъекционный гидрогель, в котором содержались МСК пуповины человека (UCMSCs) в комбинации микросферы азиатикозида (AMs), который, в свою очередь, был получен путем рациональной комбинации плюроника и ГК. Гидрогель при этом обладал оптимальными характеристиками размера пор, механических свойств. В эксперименте ученые доказали, что данный продукт эффективно стимулировал адгезию и размножение стволовых клеток, стимулировал ангиогенез и обеспечивал необходимую микросреду для поддержания жизнеспособности клеток. Гидрогель на основе ГК был применен для заживления рубцов матки у ЭЖ (самок крыс). В результате эксперимента получили данные, что гидрогель на основе ГК способствовал пролиферации клеток эндометрия у ЭЖ, восстановлению желез, уменьшению степени разрастания фиброзной ткани в эндометрии за счет того, что снижал экспрессию TGF-β1, и происходила трансформация макрофагов из М1 в М2. Таким образом в результате исследования получены данные о том, что указанный многокомпонентный гидрогель с содержанием ГК может быть использован в качестве метода эффективной профилактики несостоятельного рубца матки [38].

Исследователи Российской Федерации в результате проведенного эксперимента на лабораторных животных установили, что введение ГК сопровождалось асептическим воспалением (отеком тканей, в результате этого разрыхлением структуры внеклеточного матрикса, диффузной инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами), повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов — ИЛ-1β, ФНО-α, в последующем — размножением клеток и усилением синтеза фибробластов [39]. Данные исследования свидетельствуют о перспективном и безопасном применении ГК или в комбинации с биологически активными веществами, стволовыми клетками, витаминами в современной гинекологии. Интерес представляет поиск новых методов лечения гипоплазии эндометрия, синехий полости матки, несостоятельного рубца матки, которые были бы экономически целесообразны.

Таким образом, современные данные свидетельствуют о многоаспектном применении ГК в регенеративной гинекологии: от терапии атрофических изменений и профилактики синехий до использования в составе биоматериалов для восстановления эндометрия и повышения репродуктивного потенциала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hyaluronic Acid in Female Reproductive Health: Tailoring Molecular Weight to Clinical Needs in Obstetric and Gynecological Fields/G. Porcaro [et al.] // Pharmaceutics. – 2025. – №17 (8). – P. 991.
2. Luo, Y. Effects and Safety of Hyaluronic Acid Gel on Intrauterine Adhesion and Fertility After Intrauterine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Luo, Y. Sun // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – № 231 (1). – P. 36-50.
3. Does Hyaluronic Acid Gel Reduce Intrauterine Adhesions After Dilation and Curettage in Women With Miscarriage? A Multicentric Randomized Controlled Trial (HYFACO Study)/J. Sroussi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – № 227 (4). – P. 597.
4. Kim, Y. Synergistic regenerative Effects of Functionalized Endometrial Stromal Cells with Hyaluronic Acid Hydrogel in a Murine Model of Uterine Damage / Y. Kim [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2019. – № 89. P. 139–151.
5. Zheng, X. Injectable Antioxidant Hyaluronan / Chitosan Hydrogel as a Platelet-Rich Plasma and Stem Cell Carrier to Promote Endometrial Regeneration and Fertility Restoration / X. Zheng[et al.] // Acta Biomaterialia. – 2025. – № 195. – P. 201–215.
6. Zhang, D. Functionalized Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and Injectable HA/Gel Hydrogel Synergy in Endometrial Repair and Fertility Recovery / D. Zhang [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2023. – № 167. – P. 205–218.
7. Optimizing the Regenerative Potential of Vaginal Fibroblasts: The Role of Autologous Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid in Vitro / S. Berndt [et al.] // Maturitas. – 2025. – №194. – P.11.
8. Buzzaccarini, G. Hyaluronic Acid in Vulvar and Vaginal Administration: Evidence From a Literature Systematic Review / G. Buzzaccarini [et al.] // The Journal of the International Menopause Society. – 2021. – № 24 (6). – P. 560–571.
9. Hyaluronic Acid in Female Reproductive Health: Tailoring Molecular Weight to Clinical Needs in Obstetric and Gynecological Fields / G. Porcaro [et al.] // Pharmaceutics. – 2025. – № 17 (8). – P. 991.
10. Hyaluronic Acid Injection to Treat Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A 12-Week Randomised, Placebo-Controlled, Multicentric Study / F. Marchand Lamiraud [et al.] // Maturitas. – 2025. – № 197. – P. 9.
11. Friedman, P. Safety Data of Injectable Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation / P. Friedman [et al.] // Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery. – 2002. – № 28 (6). – P. 491–495.
12. Humphrey, S. Retrospective Review of Delayed Adverse Events Secondary to Treatment With a Smooth, Cohesive 20-Mg/mL Hyaluronic Acid Filler in 4500 Patients / S. Humphrey [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – № 83 (1). – P. 85-95.
13. Self-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel for Adhesion Prophylaxis in Laparoscopic Deep Endometriosis Removal: Safety Report of a Prospective Pilot Study / M. de Wilde [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – № 13 (20). – P. 6 284.

14. Bashir S. Utilization and Safety of Sodium Hyaluronate-Carboxymethylcellulose Adhesion Barrier / S. Bashir [et al.] // Diseases of the Colon and Rectum. – 2013. – № 56 (10). – P. 1174–1184.
15. Mochizuki, M. Evaluation of the in Vivo Kinetics and Biostimulatory Effects of Subcutaneously Injected Hyaluronic Acid Filler / M. Mochizuki [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2018. – № 142 (1). – P. 112–121.
16. Qiao, J. Long-Term Follow-Up of Longevity and Diffusion Pattern of Hyaluronic Acid in Nasolabial Fold Correction Through High-Frequency Ultrasound / J. Qiao [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2019. – № 144 (2). – P. 189–196.
17. Siperstein, R. One-Year Data on the Longevity and Safety of Hyaluronic Acid Filler for Static Horizontal Neck Rhytids / R. Siperstein [et al.] // Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery. – 2023. – № 49 (12). – P. 1152–1159.
18. The Combination of Glucocorticoids and Hyaluronic Acid Enhances Efficacy in IL-1β/IL-17-Treated Bovine Osteochondral Grafts Compared With Individual Application / C. Bauer [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24 (18). – P. 14338.
19. Hyaluronic Acid as a Carrier Supports the Effects of Glucocorticoids and Diminishes the Cytotoxic Effects of Local Anesthetics in Human Articular Chondrocytes in Vitro / L. Moser [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 22 (21). – P. 11503.
20. Mecani, R. Combined and Hybrid Treatments of Hyaluronic Acid (HA) and Calcium Hydroxylapatite (CaHA): A Systematic Review of Mechanisms of Action, Aesthetic Effectiveness, Satisfaction, and Safety Profile / R. Mecani [et al.] // Aesthetic Plastic Surgery. – 2025. – №10. – P. 5292–5313.
21. Yutskovskaya, Y. Comparative Clinical and Histomorphologic Evaluation of the Effectiveness of Combined Use of Calcium Hydroxyapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications / Y. Yutskovskaya [et al.] // Dermatologic Clinics. – 2024. – № 42 (1). – P. 103–111.
22. Biomechanical and Biological Features of Hyaluronic Acid in Combination With Chondroitin and Platelet Rich Plasma for Regenerative Medicine Applications / V. Vassallo [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2025. – № 13. – P. 16.
23. Can Hyaluronic Acid Combined With Chondroitin Sulfate in Viscosupplementation of Knee Osteoarthritis Improve Pain Symptoms and Mobility? / A. Dima [et al.] // Biomolecules. – 2024. – №14 (7). – P. 832.
24. Bonet, I. Topical Coapplication of Hyaluronan With Transdermal Drug Delivery Enhancers Attenuates Inflammatory and Neuropathic Pain / I. Bonet [et al.] // Pain. – 2023. – №164 (12). – P. 2653–2664.
25. Solitano, V. Effectiveness and Safety of Advanced Combination Treatment in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease or Concomitant Immune-Mediated Disease or Extra-intestinal Manifestations: A Multicenter Canadian Study / V. Solitano [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2026. – № 121 (2). – P. 410–423.
26. Delgadillo, J. Impact of Long-Term Medical Conditions on the Outcomes of Psychological Therapy for Depression and Anxiety / J. Delgadillo [et al.] // The Journal of Mental Science. – 2017. – № 210 (1). – P. 47–53.
27. Pan-Cancer Analyses of the Associations Between 109 Pre-Existing Conditions and Cancer Treatment Patterns Across 19 Adult Cancers / W. Chang [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – №14 (1). – P. 464.
28. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults (2025)/A. Lori [et al.] // American Psychological Association Practice Guidelinehttps. – 2019. – № 74 (5). – P. 596–607.
29. Brown, J. American Speech-Language-Hearing Association Clinical Practice Guideline: Cognitive Rehabilitation for the Management of Cognitive Dysfunction Associated With Acquired Brain Injury / J. Brown [et al.] // American Journal of Speech-Language Pathology. – 2022. – №31(6). – P. 2455–2526.
30. Vittengl J. Do Comorbid Social and Other Anxiety Disorders Predict Outcomes During and After Cognitive Therapy for Depression? / J.Vittengl [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2019. – № 242. – P. 150–158.
31. Thase, M. Managing Medical Comorbidities in Patients With Depression to Improve Prognosis / M. Thase // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2016. – № 77. – P. 22–27.
32. Keezer, M. Comorbidities of Epilepsy: Current Concepts and Future Perspectives / M. Keezer // The Lancet. Neurology. – 2016. – № 15 (1). – P. 106–115.
33. Матылевич, О. Коррекция урогенитальных нарушений у женщин после комплексного противоракового лечения злокачественных новообразований органов малого таза: обзор литературы и направления на будущее / О. Матылевич, Л. Можейко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2025. – №15 (6). – P. 809–822.
34. Мкртчян, Л. Гиалуроновая кислота в коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин после противоопухолевого лечения / Л. Мкртчян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – №10 – P. 20–28.
35. Михайлова, Н. Эволюция гиалуроновой кислоты в гинекологической практике: от биомеханических свойств к рецептор-опосредованному управлению регенерацией / Н. Михайлова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2025. – № 6 (9) – P. 49–54.
36. Креер, С. А. Использование мезенхимальных стволовых клеток в терапии гипоплазии эндометрия / С. Креер, С. Михалевич, А. Полешко // III Республиканский форум молодых ученых учреждений высшего образования, Брест, 21–24 мая 2024 г.: сб. материалов форума / Брест. гос. техн. ун-т, Брест. гос. ун-т им. А. С. Пушкина ; редкол.: Н. Н. Шалобыта (гл. ред.) [и др.]. – Брест, 2024. – С. 205–206.
37. Подходы к лечению несостоятельности рубца матки после кесарева сечения / С. А. Креер [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2024. – № 2 (44). – С. 66–69.
38. Hu, Q. An injectable thermosensitive Pluronic F127/hyaluronic acid hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells and asiaticoside microspheres for uterine scar repair / Q. Hu [et al.] // Biol Macromol. – 2022. – №219. – P. 96-108.
39. Галеева, А. Влияние внутридермального введения экспериментальным животным гиалуронана на содержание коллагена в коже / А. Галеева // Наука молодых. – 2016. – № 1. – С. 23–27.

Поступила: 18. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Т.П. Ващилина, О.С. Сушкова
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Реферат
В статье представлен анализ литературы, посвященный роли пролактина в репродуктивной медицине. Особое внимание и интерес вызывает нерешенная проблема гиперпролактинемии у женщин при бесплодии с отсутствием овуляции и повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Исследования по изучению роли пролактина в программах ВРТ немногочисленны и противоречивы. В большинстве научных публикаций, посвященных гиперпролактинемии, внимание сконцентрировано на влиянии гипофизарной гиперпролактинемии в репродуктивной медицине, в то время как остаются недостаточно исследованными механизмы внегипофизарной секреции пролактина в эндометрии и его влияния на исход программ ВРТ.
Заключение. Проведенный анализ литературных данных выявил сложную и многогранную роль пролактина в патогенезе женского бесплодия, связанного не только с неудачами имплантации, но и с отсутствием овуляции. Несмотря на установленную связь гиперпролактинемии с нарушениями репродуктивной функции, в настоящее время отсутствуют алгоритмы ведения таких пациенток в программах ВРТ. Дискуссионными остаются вопросы целесообразности коррекции транзиторного повышения уровня пролактина в ходе стимуляции суперовуляции и оптимальные сроки отмены медикаментозной терапии. Перспективным направлением для повышения эффективности ВРТ является углубленное изучение механизмов влияния пролактина на рецептивность эндометрия и на реакцию фолликулов на стимуляцию. Одним из ключевых патогенетических звеньев при повторной неудаче имплантации может являться преждевременная децидуализация стромы, приводящая к асинхронному развитию эндометрия и эмбриона. При этом остается невыясненным, является ли повышенная секреция пролактина причиной или следствием этого нарушения.
Таким образом, дальнейшие исследования, сконцентрированные на роли пролактина в бесплодии, связанном с отсутствием овуляции, и неудачах имплантации, являются необходимым условием для разработки персонализированных подходов к лечению бесплодия и повышения эффективности программ ВРТ.
Ключевые слова: *пролактин, гиперпролактинемия, молекулярный полиморфизм, эндометрий, эндометриальный пролактин, рецепторы пролактина, бесплодие, повторная неудача имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии.*

THE ROLE OF PROLACTIN IN REPRODUCTIVE MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

T.P. Vashchylina, O.S. Sushkova
State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Abstract
This article presents a literature review on the role of prolactin in reproductive medicine. Of particular interest is the unresolved issue of hyperprolactinemia in women with infertility, anovulation, and repeated implantation failures in assisted reproductive technology (ART) programs. Studies examining the role of prolactin in ART programs are few and contradictory. Most scientific publications on hyperprolactinemia focus on the impact of pituitary hyperprolactinemia in reproductive medicine, while the mechanisms of extrapituitary prolactin secretion in the endometrium and its impact on the outcome of ART programs remain understudied.
Conclusion. Our analysis of the literature reveals the complex and multifaceted role of prolactin in the pathogenesis of female infertility, associated not only with implantation failure but also with anovulation. Despite the established link between hyperprolactinemia and reproductive dysfunction, there are currently no algorithms for managing such patients in ART programs. The advisability of correcting transient increases in prolactin levels during superovulation stimulation and the optimal timing for discontinuing drug therapy remain controversial. A promising avenue for improving the effectiveness of ART is an in-depth study of the mechanisms by which prolactin influences endometrial receptivity and follicular response to stimulation. One of the key pathogenetic factors in repeated implantation failure may be premature decidualization of the stroma, leading to asynchronous development of the endometrium and embryo. However, it remains unclear whether increased prolactin secretion is a cause or a consequence of this disorder.

Therefore, further research focusing on the role of prolactin in infertility associated with anovulation and implantation failure is essential for developing personalized approaches to infertility treatment and improving the effectiveness of ART programs.

Key words: *infertility, prolactin, hyperprolactinemia, molecular polymorphism, endometrium, endometrial prolactin, prolactin receptors, infertility, repeated implantation failure, assisted reproductive technologies.*

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных проявлений дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы и характеризуется повышенным содержанием пролактина. Это состояние может вызывать различные патологические изменения в организме человека, включая нарушение половой функции, бесплодие, метаболический синдром, аутоиммунные заболевания. В эндокринологии и репродуктивной медицине существует понятие синдром гиперпролактинемии.

Синдром гиперпролактинемии — это комплекс симптомов, возникающий на фоне стойкого избыточного содержания пролактина в сыворотке крови, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1]. Данный синдром отличается высокой распространенностью и является актуальной проблемой репродуктивной медицины.

Повышенный уровень секреции ПРЛ может иметь различные причины, которые могут быть разделены на три основные группы: физиологические, патологические и фармакологические (ятрогенные). Во время беременности содержание пролактина возрастает в десятки раз. Такая гиперпролактинемия является физиологической, поскольку основной функцией пролактина в этот период является подготовка молочных желез к лактации в послеродовом периоде. Помимо беременности и лактации физиологическими причинами гиперпролактинемии являются стимуляция сосков, стресс, половой акт/сексуальный оргазм, венепункция, стимуляция грудной стенки (травма, опоясывающий лишай), диета с высоким содержанием белка, физические упражнения, гипогликемия. На секрецию пролактина существенно влияют различные фармакологические препараты, в том числе весьма распространенные, такие как стимуляторы (анестетики, антидепрессанты, гормоны (эстрогены, тиреотропин-релизинг-гормон), антигипертензивные средства, противорвотные препараты и др.), что необходимо учитывать при выяснении причин повышенного содержания пролактина [2]. Причинами гиперпролактинемии, наряду с пролактиномами и рядом других заболеваний гипофиза и гипоталамуса, могут служить системные заболевания: гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, синдром поликистозных яичников, цирроз печени, рак шейки матки, рассеянный склероз и ряд других состояний.

Пролактин оказывает влияние на практически все органы и ткани организма, что делает его полифункциональным гормоном. Он играет важную роль не только в репродуктивной системе, обеспечивая репродукцию и лактацию, а также влияет на водно-электролитный обмен, анаболические процессы, метаболизм, поведенческие реакции и иммунорегуляцию. Секреция пролактина контролируется гипоталамусом, который оказывает на нее как тормозящее, так и стимулирующее влияние. Главным тормозящим фактором является дофамин, вырабатывающийся в гипоталамусе и напрямую подавляющий выработку пролактина в гипофизе. Сам пролактин усиливает выделение дофамина, создавая петлю отрицательной обратной связи. Стимулирующие факторы разнообразны. К ним относятся: эстрогены, нейромедиаторы (серотонин, гистамин), лекарственные препараты (нейролептики, антидепрессанты, опиаты, препараты от давления) и некоторые состояния (гипогликемия). Таким образом, уровень пролактина зависит от баланса между тормозящим действием дофамина и множеством стимулирующих факторов [3].

Рецепторы пролактина располагаются в гипофизе, многих периферических тканях и в нескольких областях головного мозга, таких как кора головного мозга, гипоталамус, гиппокамп. Влияние гиперпролактинемии у женщин проявляется недостаточностью желтого тела, сопровождающейся сниженной секрецией прогестерона, что в свою очередь ведет к нарушению репродуктивной функции. Пролактин оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и прогестерона. Гиперпролактинемия снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, способствует усилению опиоидного торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и повреждению положительно обратной связи, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [4].

Рецепторы пролактина были обнаружены в миометрии, эндометрии, децидуальной оболочке, клетках гранулезы, проксимальных канальцах почек, надпочечниках, слизистой оболочке кишечника, злокачественных опухолях [5]. Полученные данные указывают на то, что пролактин участвует во всех жизненно важных функциях организма.

Установлено, что в последние дни нормального менструального цикла эндометрий человека независимо вырабатывает пролактин, и ключевой особенностью является то, что его уровень в матке не зависит от уровня гормона в крови, несмотря на структурное и биологическое сходство с гипофизарным пролактином. Продукция пролактина на уровне эндометрия регулируется аутокринно, независимо от циркулирующего в сыворотке крови гипофизарного пролактина [5].

Децидуальные клетки эндометрия продуцируют пролактин, этот процесс активизируется после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигая пика к 20–26-й неделе беременности, и снижается перед родами. Все молекулярные формы пролактина обнаруживаются в амниотической жидкости, источником его синтеза является децидуальная ткань. Децидуальный пролактин предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, угнетает сократительную функцию матки, способствует развитию иммунной системы и сурфактанта у плода, участвует в осморегуляции [6].

Концентрация пролактина в сыворотке крови, определяемая с использованием радиоиммунологических методов (ИФА), не всегда коррелирует с клиническими проявлениями заболеваний, и этот феномен можно объяснить биохимической гетерогенностью циркулирующего пролактина. Это подчеркивает важность специального изучения соотношения и свойств форм пролактина у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза [7].

Данные литературы относительно молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности малочисленны и крайне противоречивы. Нет исследований о влиянии процентного соотношения изоформ пролактина для прогнозирования вероятности успешной имплантации в программах ВРТ у женщин при бесплодии и с повторными неудачами имплантации.

Ряд исследований подтверждает, что сывороточный уровень пролактина не коррелирует с концентрацией пролактина в эндометрии, а синтез эндометриального пролактина непосредственно зависит от дифференцировки стромальных клеток, индуцируемой прогестероном в децидуализированном эндометрии [8].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

Гиперпролактинемия — мощный фактор, подавляющий овуляцию. Именно поэтому определение уровня пролактина входит в обязательный алгоритм обследования женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием, так как это важный этап в реализации программ ВРТ [9].

Среди эндокринных причин бесплодия почти 40 % приходится на гиперпролактинемию, наличие гиперпролактинемии является одним из определяющих предикторов в эффективности ЭКО [10].

Анализ данных о роли пролактина в репродуктивной медицине показал, что существующие текущие исследования пролактина ограничены и требуют дальнейшего уточнения, а также необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимального уровня циркулирующего пролактина у женщин при бесплодии в программах ВРТ, и уделить более глубокое внимание роли агонистов дофамина в лечении гиперпролактинемии при применении в репродуктивной медицине [11].

Важной и актуальной задачей, вызывающей интерес у практикующих врачей и научных исследователей, является лечение гиперпролактинемии в программах ВРТ. С одной стороны, высокая концентрация циркулирующего пролактина может отрицательно сказываться на овуляции, и фертильности и на функции эндометрия, что подчеркивает необходимость его коррекции перед проведением ЭКО. Повышение уровня пролактина способствует развитию лютеиновой недостаточности и уменьшению рецептивности эндометрия, а также может вызвать аномальную имплантацию или влиять на качество полученных эмбрионов. С другой стороны, пролактин может обладать положительным воздействием на определенные аспекты репродуктивной функции, что вызывает сомнения относительно целесообразности его снижения в контексте лечения бесплодия.

Тем не менее, вопрос о степени влияния внегипофизарной секреции пролактина на эндометрий и фертильность у человека остается недостаточно изученным [6].

Рецепторы пролактина, обнаруженные в клетках эндометрия, указывают на его роль в поддержании восприимчивости эндометрия и создании оптимальной среды для имплантации бластоцисты, что особенно актуально в циклах экстракорпорального оплодотворения. Высокий уровень пролактина может негативно влиять на функцию желтого тела, что приводит к дефекту лютеиновой фазы и, соответственно, к нарушениям имплантации эмбрионов. Исследования функциональной гиперпролактинемии показывают, что она может оказывать неблагоприятное влияние на фертильность женщины, быть причиной ановуляции, и на исходы ЭКО, включая связь между уровнем пролактина и качеством эмбрионов, а также их имплантационным потенциалом. Хотя на данный момент нет точных доказательств того, что гиперпролактинемия является прямой причиной неудач в программе ЭКО, установлена корреляция между более низкими значениями пролактина и высоким качеством эмбрионов. Таким образом, на этапе планирования беременности с помощью ВРТ важно определить показания для назначения дополнительной терапии и коррекции гиперпролактинемии, чтобы повысить шансы на успешный исход лечения [12].

На сегодняшний день не разработаны единые рекомендации по ведению женщин с гиперпролактинемией в рамках протоколов ВРТ. Остаются открытыми вопросы относительно наиболее подходящего времени для отмены медикаментозного лечения, а также необходимости терапевтического вмешательства при транзиторном повышении уровня пролактина во время стимуляции суперовуляции.

Недостаток четких рекомендаций по оптимальным уровням пролактина в ходе лечения бесплодия усложняет эту ситуацию. Например, пролактин может влиять на развитие фолликулов, осуществлять регуляцию уровня гонадотропинов и затруднять имплантацию при высоких концентрациях. Понимание этих

механизмов, а также клинических результатов при различных уровнях пролактина и методах его коррекции может способствовать формированию рекомендаций по лечению синдрома гиперпролактинемии в программах ВРТ.

На сегодняшний день отсутствуют единые протоколы ведения таких пациенток в циклах ЭКО, нет четких рекомендаций, когда оптимально отменять терапию перед программой, нужно ли корректировать транзиторное повышение пролактина на фоне стимуляции овуляции. Таким образом, необходима персонализированная оценка соотношения рисков и пользы от коррекции гиперпролактинемии в каждом конкретном случае.

Корреляционная зависимость между повышенным уровнем пролактина и нарушениями функции щитовидной железы подчеркивает важность этих гормональных взаимодействий при диагностике бесплодия. Проведенные исследования определили пороговые значения тиреотропного гормона (ТТГ) и ПРЛ для успешной программы ЭКО. Было установлено, у женщин с уровнем ТТГ ниже 2 мМЕ/мл до начала программы ВРТ шансы на наступление и успешное завершение беременности были статистически значимо выше, а уровень пролактина выше 520 мМЕ/л был связан со значительным снижением частоты родов (21,4 % против 74,5 % в группе с нормальным уровнем). Таким образом, исследования продемонстрировали важность подготовки к ЭКО, включающей коррекцию уровня ТТГ до значений <2 мМЕ/мл. Однако влияние повышенного пролактина требует дальнейшего изучения для разработки четких клинических рекомендаций [12]

Определение уровня пролактина в день введения ХГЧ выявило важность данного исследования для успеха программы ЭКО. Установлено, что у женщин с уровнем пролактина ниже 90 нг/мл частота имплантации и наступления беременности были значительно выше, чем при уровне выше 90 нг/мл. Помимо этого временное повышение пролактина во время стимуляции (транзиторная гиперпролактинемия — ТГ) негативно влияет на исход ЭКО. Поэтому для повышения эффективности ЭКО необходим мониторинг и, при необходимости, коррекция уровня пролактина во время цикла стимуляции. При этом авторы отмечают, что вопрос о целесообразности коррекции именно временного повышения пролактина в программах ЭКО остается дискуссионным [13].

Подтверждение возникновения ТГ получено при исследовании пролактина в сыворотке крови женщин в программах ЭКО с инъекцией сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ). В результате исследования определили значительную гиперпролактинемию, возникающую после забора яйцеклеток и исчезающую до переноса эмбрионов. Однако статистически значимых различий в уровнях пролактина у беременных и небеременных женщин выявлено не было, поэтому можно сделать вывод, что кратковременное повышение пролактина во время стимуляции не ухудшает исходы ЭКО/ИКСИ и может быть ассоциировано с более высоким качеством эмбрионов [14].

Исследования, направленные на изучение различных уровней пролактина и их влияние на эффективность ЭКО, определили, что умеренно повышенный уровень пролактина во время контролируемой стимуляции яичников в длинном протоколе ЭКО/ИКСИ является положительным прогностическим фактором для кумулятивной беременности и живорождения [15].

В настоящее время существует неопределенность относительно необходимости лечения гиперпролактинемии медикаментозными средствами перед переносом эмбрионов. Анализ влияния уровня базального ПРЛ на исходы беременности в циклах переноса свежих эмбрионов показал, что повышенные базальные уровни ПРЛ не ассоциированы с риском неблагоприятных исходов беременности у пациенток, получавших перенос качественных эмбрионов. Внимание следует уделять другим, более значимым прогностическим факторам, таким как возраст женщины, количество перенесенных эмбрионов, регулярность менструального цикла. Проведенное исследование показало, что повышенный базальный уровень пролактина (ПРЛ) не оказывает негативного влияния на исходы беременности в циклах переноса свежих эмбрионов хорошего качества. Не было выявлено значимой связи между гиперпролактинемией и риском неблагоприятных исходов беременности после качественного переноса эмбрионов [16].

По данным *Y. Duan et al.* лечение гиперпролактинемии перед программой ЭКО/ИКСИ не привело к улучшению частоты живорождений или перинатальных исходов по сравнению с женщинами, имевшими исходно нормальный уровень пролактина. Это ставит под сомнение необходимость и целесообразность обязательной коррекции повышенного пролактина перед проведением ВРТ [17].

Имплантация является этапом, который определяет наступление беременности и ее развитие. Успешная имплантация требует точной синхронизации между эмбрионом (бластоцистой) и рецептивным состоянием эндометрия в так называемом «окне имплантации». Гормональная стимуляция в протоколах ВРТ может нарушать эту синхронность, снижая шансы на беременность. Роль пролактина (ПРЛ) в этом процессе остается предметом изучения. Выдвигаются гипотезы о его негативном влиянии: преждевременная децидуализация (ПРЛ может вызывать слишком раннее преобразование эндометрия, из-за чего он становится неготовым к принятию эмбриона в нужный момент), нарушение молекулярных сигналов (ПРЛ способен изменять экспрессию молекул, критически важных для прикрепления эмбриона), дисбаланс иммунного ответа (ПРЛ может провоцировать неблагоприятную воспалительную реакцию в эндометрии, приводящую к отторжению эмбриона). Актуальным остается вопрос: является ли повышенный пролактин причиной неудачной имплантации, запуская преждевременные изменения, или же это просто симптом уже нерецептивного и асинхрон-

ного состояния эндометрия. Необходимы дальнейшие исследования [18].

Особый интерес вызывает исследование *E. Garzia et al.,* которые изучили экспрессию эндометриального пролактина (e-PRL) и рецептора пролактина (PRL-R) в эндометрии женщин с необъяснимым бесплодием (UI) и повторными выкидышами (RM). Исследование выявило дефицит экспрессии эндометриального пролактина (e-PRL) в период «окна имплантации» у части женщин с необъяснимым бесплодием и повторными выкидышами. Рецепторы пролактина (PRL-R) присутствовали во всех исследуемых образцах эндометрия. Экспрессия гена пролактина отсутствовала у 40 % пациенток с повторными выкидышами и у 64 % с необъяснимым бесплодием. Иммуногистохимический анализ подтвердил недостаток e-PRL в эндометрии исследуемых групп. Таким образом, дефицит местной выработки пролактина в эндометрии может быть связан с нарушениями репродуктивной функции, что требует дальнейшего изучения [19].

Повторная неудачная имплантация (ПНИ) — это репродуктивное состояние, при котором женщины не могут забеременеть, по крайней мере, в трех последовательных циклах ЭКО с переносом хотя бы одного эмбриона хорошего качества в течение каждого цикла. Были предложены некоторые основные причины ПНИ, такие как ожирение, тромбофилия и аутоиммунные заболевания, но в большом количестве случаев основная причина не может быть определена и называется «необъяснимой ПНИ». Эмбрио-эндометриальная асинхронность, вызванная преждевременной экспрессией маркера децидуализации пролактина во время лютеиновой фазы, ассоциирована с ПНИ. Кроме того, в эндометрии женщин с ПНИ было обнаружено снижение экспрессии пролактина.

У женщин с повторной неудачей имплантации (ПНИ) отмечена низкая восприимчивость эндометрия и аномальная децидуализация со сниженной эффективностью и воздействием пролактина, что является сложной клинической проблемой. Исследователями установлено, что преждевременная децидуализация эндометрия в лютеиновую фазу, отмечаемая по экспрессии ПРЛ, ассоциирована с повторными неудачами имплантации. Вероятно, она приводит к асинхронности между готовностью эндометрия и эмбриона, препятствуя успешной имплантации [20]. Остается неясным, является ли повышенный пролактин причиной неудачи или лишь симптомом уже нарушенного и невосприимчивого состояния эндометрия. Для решения этой проблемы и улучшения прогноза при ПНИ необходимы дальнейшие исследования механизмов децидуализации.

Ряд исследователей изучают влияние уровня пролактина на экспрессию генов CSF-1 и CSF-1R в эндометрии у женщин с бесплодием и привычной потерей беременности (ПНБ). Была обнаружена значимая связь между сниженной экспрессией генов CSF-1 и CSF-1R в эндометрии и репродуктивными неудачами (бесплодием и потерей беременности), на которую также влияют традиционные факторы риска, такие как старение, ожирение, курение и диабет [21].

Роль пролактина в патогенезе бесплодия в контексте эндометриоза. Обсуждается влияние пролактина и дофамина на патогенез эндометриоза, особенно в контексте бесплодия. Выдвинуто предположение, что эндометриоидные очаги могут также секретировать пролактин и, возможно, вызывать дисфункцию яичников. Однако механизм этого процесса остается окончательно не установленным. Исследования в данном направлении могут открыть новые подходы к разработке терапевтических стратегий для коррекции уровня пролактина и повышения вероятности успешной имплантации [22].

В обзоре *RS Auriemma* и др. подчеркнули, что исследования не смогли доказать четкую причинно-следственную связь между уровнями пролактина и эндометриозом. Было обнаружено, что рецепторы пролактин экспрессируются в нормальном эндометрии, но не в эндометриоидной ткани, по крайней мере, в середине-поздней пролиферативной фазе менструального цикла, что свидетельствует о дифференциальной регуляции экспрессии рецепторов пролактина между нормальной и эндометриоидной тканью [23].

Также исследование, проведенное *Pedachenko et al.* подтвердило, что исходные концентрации пролактина были значительно выше у бесплодных женщин с эндометриозом, чем у бесплодных женщин без него [24].

Эндометриоз — это хроническое заболевание, в развитии которого ключевую роль играют одновременно гормональный дисбаланс и нарушения в работе иммунной системы. Их взаимодействие создает в организме постоянный очаг воспаления, который способствует росту очагов эндометриоза и лежит в основе связанных с ним проблем — бесплодия и неблагоприятных исходов беременности. Ученые предполагают, что пролактин, воздействуя локально на иммунные процессы, может вносить вклад в развитие бесплодия при этом заболевании. Для подтверждения этой гипотезы и поиска новых методов лечения необходимы дальнейшие исследования, целенаправленно изучающие пациенток с эндометриозом и повышенным уровнем пролактина [25].

Учитывая способность эндометрия секретировать пролактин во время нормальной лютеиновой фазы, была выдвинута гипотеза о прямой секреции пролактина из очагов эндометриоза. *P. Mirabi* и др. в своем исследовании демонстрируют наличие статистически значимой связи между уровнем пролактина в сыворотке крови и тяжестью эндометриоза у бесплодных женщин. Установлено, что концентрация пролактина достоверно выше у пациенток с эндометриозом, достигая максимальных значений на III-IV стадиях заболевания. Полученные данные позволяют рассматривать уровень пролактина в качестве потенциального прогностического биомаркера для эффективности лечения бесплодия, а также для выявления тяжелых форм эндометриоза, что может иметь значение для

разработки персонализированных подходов к ведению таких пациенток [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных выявил сложную и многогранную роль пролактина в патогенезе женского бесплодия, связанного не только с неудачами имплантации, но и с отсутствием овуляции. Несмотря на установленную связь гиперпролактинемии с нарушениями репродуктивной функции, в настоящее время отсутствуют алгоритмы ведения таких пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Дискуссионными остаются вопросы целесообразности коррекции транзиторного повышения уровня пролактина в ходе стимуляции суперовуляции и оптимальные сроки отмены медикаментозной терапии.

Перспективным направлением для повышения эффективности ВРТ является углубленное изучение механизмов влияния пролактина на рецептивность эндометрия и на реакцию фолликулов на стимуляцию. Одним из ключевых патогенетических звеньев при повторной неудаче имплантации может являться преждевременная децидуализация стромы, приводящая к асинхронному развитию эндометрия и эмбриона. При этом остается невыясненным, является ли повышенная секреция пролактина причиной или следствием этого нарушения.

Существенный интерес представляет исследование молекулярного полиморфизма пролактина, поскольку различия в соотношении его изоформ могут определять клинические проявления, что открывает новые возможности для прогнозирования исходов ВРТ. Кроме того, изучение взаимосвязи пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия может способствовать разработке новых патогенетически обоснованных методов терапии.

Таким образом, дальнейшие исследования, сконцентрированные на роли пролактина в бесплодии, связанном с отсутствием овуляции, и в процессах имплантации, являются необходимым условием для разработки персонализированных подходов к лечению бесплодия и повышения эффективности программ ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карлович, Н. В. Современная концепция диагностики синдрома гиперпролактинемии / Н. В. Карлович, М. А. Малышко, Л. С. Данилкович, Т. В. Мохорт // Здравоохранение (Минск). – 2023. – № 10(10). – С. 39-50.
2. Levine, S. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach / S. Levine, O. Muneyyirci-Delale // Obstet Gynecol Int. – 2018.-Vol. 3., doi: 10.1155/2018/9253083.
3. Себко, Т. В. Гиперпролактинемия / Т. В. Себко, Л. А. Хейдар, С. С. Конеева // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 250-259. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259.
4. Оразов, М. Р. Пролактин в патогенезе и терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8-9. – С. 28-32. – DOI 10.24411/2074-1995-2019-10059.
5. Auriemma, R. S. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology / R. S. Auriemma, G. Del Vecchio, R. Scairati // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 9 (11): 594370. doi: 10.3389.
6. Дзеранова, Л. К. Эволюция планирования беременности при гиперпролактинемии / Л. К. Дзеранова, С. Ю. Воротникова, Е. А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 188-194. – DOI 10.14341/omet13144.
7. Керимли, Л. М. Молекулярный полиморфизм пролактина и беременность / Л. М. Керимли, Е. А. Соснова // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 51-60. – EDN OZMCRJ.
8. Arie, M. H. Endometrial prolactin in hyperprolactinemic women / M.H. Arie, A.M. Fonseca, W.M. Arie // J. Gynaecol Obstet. – 2000. – Vol. 69 (2). – P. 119-126. doi: 10.1016/s0020-7292(99)00228-3.
9. Herman, T. Impact of Endocrine Disorders on IVF Outcomes: Results from a Large, Single-Centre, Prospective Study / T. Herman, S. Csehely, M. Orosz, H.P. Bhattoa // Reprod Sci. – 2023. – Jun. – Vol. – 30 (6). – P. 1878-1890. doi: 10.1007/s43032-022-01137-0.
10. Енгибарян, А. А. Патогенетические аспекты бесплодия при гиперпролактинемии / А. А. Енгибарян, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева, А. В. Московкина // Главный врач Юга России. – 2021. – № 5 (80). – С. 23-26. – EDN BLDDRZ.)
11. Lancu, M. E. Prolactin Relationship with Fertility and In Vitro Fertilization Outcomes-A Review of the Literature. Pharmaceuticals (Basel) / M.E. Lancu et al. // 2023. – Vol. 13. – 16(1): 122. doi: 10.3390/ph16010122.
12. Паскарь, С. С. Скрининговая оценка уровней тиреотропного гормона и пролактина и их влияние на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин молодого репродуктивного возраста / С. С. Паскарь, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 70-76. – DOI 10.17116/repro20202606170.
13. Zhong, Y. P., Impact of Transitory Hyperprolactinemia on Clinical Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / Zhong, Y. P., Shen X. T., Ying Y., Wu H. T., Li J. // J. Med Biochem – 2011. – Vol. 31. – P.: 27–33. doi: 10.2478/v10011-011-0039-x.
14. Kamel, A. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study / A. Kamel et al. BMC Pregnancy Childbirth – 2018. – Vol. 9; 18 (1): 141. doi: 10.1186/s12884-018-1783-4.
15. Zhang, D. Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles / D. Zhang, X. Yuan, J. Zhen, Z. Sun // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 28 (11). P.584. doi: 10.3389/fendo.2020.00584.
16. Hu, Y. Effect of baseline prolactin levels on the pregnancy outcomes after fresh embryo transfer / Y. Hu, D. Song, J. Yan, Y.

Liu, Yu C. // Am J Reprod Immunol. – 2024. – Vol. 91(5): e13839. doi: 1 0.1111/aji.13839.
17. Duan, Y. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer / Y. Duan, X. Liu, W. Hou, M. Deng // J. Obstet Gynaecol Res. – 2019. – Vol. 45 (7). – P. 1236-1244. doi: 10.1111/jog.13957.
18. Оразов, М. Р. Пролактин в патогенезе и терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8-9. – С. 28-32. – DOI 10.24411/2074-1995-2019-10059. – EDN WXATAR.).
19. Garzia, E. Lack of expression of endometrial prolactin in early implantation failure: a pilot study / E. Garzia, S. Borgato, V. Cozzi // Hum Reprod. – 2004. – Vol. 19 (8). P. - 1911-1916. doi: 10.1093/humrep/deh350.
20. Berkhout, R. P. Premature expression of the decidualization marker prolactin is associated with repeated implantation failure / R. P. Berkhout, CB. Lambalk, S. Repping, G. Hamer, S. Mastenbroek // Gynecol Endocrinol. – 2020. – Vol. 36 (4). – P. 360-364. doi: 10.1080/09513590.2019.1650344.
21. Sadeghi Jam, Z. Gene Expression Levels of CSF-1 and CSF-1R Endometrial under The Influence of Prolactin Level in Unexplained Miscarriage: A Case-Control Study / Z. Sadeghi Jam, Z.Tahmasebi Fard // Int J Fertil Steril. – 2023. – Vol. 7; 17 (4). – P. 236-241. doi: 10.22074/ijfs.2023.555588.1316.
22. Оразов, М. Р. Пролактин в патогенезе и терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8-9. – С. 28-32. – DOI 10.24411/2074-1995-2019-10059.
23. Auriemma, R. S., The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology / R. S. Auriemma, G. Del Vecchio, R. Scairati, R. Pirchio, A. Liccardi, N. Verde, C. de Angelis, D. Menafra, C. Pivonello, A. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 9 (11) 594370. doi: 10.3389/fendo.2020.594370.
24. Pedachenko, N. Serum anti-Mullerian hormone, prolactin and estradiol concentrations in infertile women with endometriosis. / N. Pedachenko, P. Anagnostis, T. Shemelko, R. Tukhtarian // Gynecol Endocrinol. – 2021. – Vol. 37 (2). - P.162-165. doi: 10.1080/09513590.2020.1855634.
25. Kutlesic, R. Prolactin and Hyperprolactinaemia in Endometriosis-Related Infertility: Are There Clinically Significant Connections? / R. Kutlesic, M. Kutlesic, J. Milosevic-Stevanovic, P. Vukomanovic, M. Stefanovic, D.Mostic-Stanisic // J. Clin Med. – 2024 – Vol. 1. 13 (19): 5868. doi: 10.3390/jcm13195868.
26. Mirabi, P. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women / P. Mirabi, S. H. Alamolhoda, M. Golsorkhtabaramiri, M. Namdari, S. Esmaeilzadeh // JBRA Assist Reprod. – 2019. – Vol. 22. 23 (3): 225-229. doi: 10.5935/1518-0557.20190020.

Поступила: 01. 12. 2025 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 616-053.32:618.439

НЕДОНОШЕННОСТЬ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СОХРАНЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗДОРОВЬЯ

А.В. Симченко[1], И.М. Крастелева[1], Е.Г. Талатай[2], О.А. Алексей[3]
[1]ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
[2]УЗ «Брестская детская областная больница»
[3]УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

Реферат
Несмотря на значительный прогресс в снижении неонатальной смертности, преждевременное рождение по-прежнему ассоциируется с высоким риском нарушений здоровья и нейроразвития, что обусловливает необходимость пересмотра критериев эффективности медицинской помощи и расширения фокуса исследований. Проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных источников научной литературы, включая исторические публикации, эпидемиологические исследования, систематические обзоры и современные клинические исследования, посвященные проблеме недоношенности, выхаживанию преждевременно рожденных детей и оценке отдаленных исходов с целью проанализировать историческую эволюцию взглядов на недоношенность и обобщить современные подходы к охране здоровья недоношенных детей. Показано, что эволюция медицинского мышления в отношении недоношенности прошла путь от фаталистического восприятия преждевременного рождения к формированию комплексной, научно обоснованной системы медицинской помощи. Современная неонатология ориентирована не только на выживаемость, но и на качество дальнейшего развития ребенка. Отдельно рассмотрен опыт РБ, демонстрирующий возможности реализации многоуровневой и преемственной системы охраны здоровья недоношенных детей.
Ключевые слова: *недоношенность, недоношенные дети, выхаживание, нейроразвитие, ранняя абилитация, катамнез, перинатальная помощь.*

PREMATURITY: HISTORICAL EVOLUTION AND MODERN TECHNOLOGIES FOR HEALTH MAINTENANCE AND DEVELOPMENT

A.V. Simchenko[1], I.M. Krasteleva[1], E.G. Talatay[2], O.A. Alexey[3]
[1]State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
[2]Healthcare Institution "Brest Children's Regional Hospital"
[3]Healthcare Institution "Grodno Regional Clinical Perinatal Center"

Abstract
Despite significant progress in reducing neonatal mortality, preterm birth remains associated with a high risk of health and neurodevelopmental disorders, necessitating a revision of the criteria for the effectiveness of medical care and a broader focus on research. This article provides an analytical review of domestic and international scientific literature, including historical publications, epidemiological studies, systematic reviews, and modern clinical trials on prematurity, the care of premature infants, and the assessment of long-term outcomes. This article aims to analyze the historical evolution of views on prematurity and summarize current approaches to the health care of premature infants. It is demonstrated that the evolution of medical thinking regarding prematurity has evolved from a fatalistic perception of premature birth to the development of a comprehensive, scientifically based system of medical care. Modern neonatology focuses not only on survival but also on the quality of the child's subsequent development. The experience of the Republic of Belarus is separately considered, demonstrating the potential for implementing a multi-level and continuous system of healthcare for premature infants.
Key words: *prematurity, premature infants, nursing, neurodevelopment, early habilitation, follow-up, perinatal care.*

ВВЕДЕНИЕ

Недоношенность остается одной из ключевых проблем современной перинатологии и неонатологии, сочетая в себе медицинские, социальные и демографические аспекты. Несмотря на значительный прогресс достижений в сфере выхаживания преждевременно рожденных детей, преждевременные роды продол-

Адреса для корреспонденции:
А. В. Симченко, моб. тел.: +375 (44) 779-70-53, e-mail: annsimchenko@yandex.ru

жают вносить существенный вклад в структуру младенческой смертности и формирование нарушений здоровья в детском возрасте [1–2].

За последние десятилетия развитие медицинских технологий позволило существенно повысить выживаемость недоношенных новорожденных, включая младенцев, рожденных на пределе жизнеспособности (23–27 недель гестации). Однако достигнутые успехи обусловили смещение фокуса научных исследований и клинической практики с оценки выживаемости на анализ отдаленных исходов, прежде всего, проблем развития, качества жизни и социальной адаптации таких детей [3].

Историческая эволюция взглядов на недоношенность отражает постепенный переход от фаталистичес-кого восприятия преждевременного рождения к формированию системного, научно обоснованного подхода к охране здоровья недоношенных. Анализ этого пути позволяет не только проследить развитие неонатологии как самостоятельной медицинской дисциплины, но и выявить предпосылки формирования современных стратегий выхаживания, ранней абилитации и длительного катамнестического наблюдения [4].

Целью настоящего научного обзора является анализ исторических этапов развития взглядов на недоношенность и обобщение современных подходов к сохранению и развитию здоровья недоношенных детей с акцентом на нейроразвитие, инновационные технологии и системные модели организации медицинской помощи.

ИСТОРИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА НЕДОНОШЕННОСТЬ

В Античный период преждевременное рождение рассматривалось как состояние с крайне неблагоприятным прогнозом, при котором возможности медицинского вмешательства были фактически отсутствующими. Это определяло *фаталистический характер ранних представлений о недоношенности.*

В трудах античных врачей рождение раньше положенного срока ассоциировалось с незрелостью организма и крайне низкой вероятностью выживания. Гиппократ указывал на слабость и жизненную несостоятельность детей, рожденных до завершения срока гестации, подчеркивал отсутствие возможностей медицинского воздействия на их состояние (Harris, 2001). Аналогичные взгляды прослеживались в трудах Галена, который связывал преждевременное рождение с неспособностью организма к самостоятельному существованию вне материнского организма (Harris, 2001) [5].

Отсутствие знаний о механизмах дыхания, терморегуляции и питания новорожденных ограничивало возможности интерпретации преждевременного рождения как медицинской проблемы. В этих условиях недоношенность рассматривалась скорее как биологический предел, чем как состояние, потенциально поддающееся коррекции.

В *средневековый период* высокая младенческая смертность среди преждевременно рожденных детей воспринималась как ожидаемое явление. Преобладание религиозно-философских взглядов и отсутствие эмпирических знаний о недоношенных детях способствовали закреплению пассивного подхода, и оказание медицинской помощи новорожденным младенцам носило фрагментарный характер (Harris, 2001) [5].

Начиная *с эпохи Возрождения* в медицинском мышлении постепенно формируется представление о возможности влияния внешних условий на исход преждевременного рождения. Этап XV–XIX веков можно рассматривать как переходный период от фаталистического подхода *к формированию концепции ухода за недоношенными детьми.* Тем не менее, возможности медицины оставались все еще ограниченными, но в этом историческом отрезке были заложены основы последующего развития специализированной помощи и появления технологических решений в выхаживании преждевременно рожденных младенцев. Ключевым элементом ранних вмешательств становится поддержание температуры тела ребенка [5, 6].

Одними из первых систематизированных описаний ухода за недоношенными детьми стали работы *Амбруаза Паре (*A. Paré, 1585), который в XVI веке обращал внимание на необходимость согревания и защиты таких младенцев от неблагоприятных внешних факторов [5, 7]. Несмотря на отсутствие научного обоснования, данные рекомендации отражали *важный сдвиг в медицинском мышлении — признание роли окружающей среды в выживаемости новорожденного.*

В XVIII веке идеи активного ухода получили дальнейшее развитие. *Уильям Смелли* (Smellie, 1752) описывал значение теплых мягких подстилок и щадящего обращения с недоношенными детьми, фактически формируя ранние принципы термопротекции и бережного ухода. В первой половине XIX века Карл Крюгер предложил использовать бутылки с горячей водой для поддержания температуры тела недоношенных новорожденных, что стало одним из первых целенаправленных методов искусственного согревания [5–10].

В этот период медицинская помощь по-прежнему не имела физиологического обоснования, однако именно тогда *закладывается принципиально важная идея о том, что исход преждевременного рождения зависит не только от степени незрелости ребенка, но и от качества ухода.*

Конец XIX — начало XX века стал этапом качественного изменения взглядов на недоношенность и характеризуется институционализацией помощи недоношенным детям. Недоношенность становится объектом специализированной медицинской дисциплины — *неонатологии.* Преждевременно рожденные дети окончательно выделяются в особую клиническую группу, требующую специализированных условий, посто-

янного наблюдения и научно обоснованных вмешательств [5–11].

Ключевую роль в формировании нового подхода сыграли работы французских врачей. *Стефан Тарнье* в 1880 году предложил первый прототип инкубатора (кувеза), предназначенного для поддержания стабильной температуры тела новорожденных [5]. Использование кувеза стало принципиально новым этапом в выхаживании, поскольку впервые позволило моделировать элементы внутриутробной среды и создавать условия для физиологического дозревания ребенка. Важным является тот факт, *что внедрение инкубаторов сопровождалось не только техническими, но и организационными изменениями в структуре медицинской помощи*.

Глобальный вклад в развитие научного подхода внес *Пьер Бюден* (Budin, 1900), который в конце XIX – начале XX века систематизировал принципы ухода за недоношенными детьми и заложил основы *клинической неонатологии* [5]. Он одним из первых подчеркивал необходимость поддержания оптимальной температуры, соблюдения антисептических мер, а также оптимального вскармливания, делая акцент на приоритете грудного молока. Подход Бюдена *отражал переход от изолированных вмешательств к комплексной модели ведения недоношенных младенцев*.

В этот же период начинают формироваться специализированные отделения для выхаживания преждевременно рожденных детей [5, 6]. Создание первых больниц и специализированных палат позволило сконцентрировать медицинские ресурсы, накопить клинический опыт и перейти к систематическому изучению исходов. Недоношенные дети становятся объектом наблюдения не только в неонатальном периоде, но и в более отдаленные сроки, *что способствовало формированию зачатков важности катамнестического подхода*.

К середине XX века развитие неонатологии сопровождалось внедрением кислородотерапии (Silverman, 1979), началом использования антибактериальных препаратов и формированием принципов интенсивного ухода за новорожденными [5, 7]. Вместе с тем накопление клинических наблюдений выявило и *новые проблемы, характеризующие риск осложнений, связанных с избыточной оксигенацией и инфекционными факторами,* что стало стимулом для дальнейших научных исследований.

Вторая половина XX века обозначалась *переходом неонатологии в фазу интенсивного технологического и научного развития, что коренным образом изменило прогноз для недоношенных младенцев*. Внедрение респираторной поддержки, прогрессирование методов интенсивной терапии и развитие фармакологии позволили существенно снизить неонатальную смертность, в том числе среди детей с низкой массой тела при рождении [10–12]. В этот временной отрезок медицинская наука и оказание медицинской помощи недоношенным новорожденным решает комплексные и патогенетически обоснованные задачи. Важным этапом стало создание в 1922 году Гарвардской школы неонатологии, где впервые начали изучать проблемы преждевременного рождения с научной точки зрения [7].

Одним из радикальных направлений стало изучение дыхательной недостаточности у недоношенных детей. Работы *Avery и Mead* (1959) позволили установить роль дефицита сурфактанта в патогенезе респираторного дистресс-синдрома, что стало основой для разработки принципиально новых подходов к лечению [5–7]. Разработка и внедрение аппаратов искусственной вентиляции легких для новорожденных в 1960-х годах расширили возможности выхаживания глубоко недоношенных детей, ранее считавшихся нежизнеспособными.

Важным этапом стало внедрение объективных методов оценки состояния новорожденных. Предложенная *Вирджинией Апгар* (V. Apgar, 1953) шкала оценки жизненно витальных функций позволила стандартизировать первичную клиническую оценку и определить стратегии и алгоритмы медицинских решений [5, 7, 8]. Это стало важным шагом на пути к формированию доказательного подхода в неонатологии.

Существенный вклад в снижение летальности внесло внедрение *сурфактантной терапии* в 1980-х годах (Jobe, Ikegami, 1987), что позволило значительно улучшить перинатальные исходы при респираторном дистресс-синдроме недоношенных новорожденных [10]. Одновременно развивались методы парентерального питания, антибактериальной терапии и мониторинга жизненно важных функций, что обеспечило возможность стабилизации недоношенного ребенка в раннем неонатальном периоде.

Однако *рост выживаемости сопровождался выявлением новой неблагоприятной клинической реальности — увеличением числа детей с отдаленными нарушениями здоровья и развития.* К концу XX века объективным становится тот факт, что успешное выхаживание диктует изучение и оценку долгосрочных исходов, включая физическое, психоневрологическое и ментальное развитие (Stoll et al., 2015). Формируются предпосылки необходимости развития системного наблюдения за недоношенными детьми за пределами неонатального периода [7, 11, 12].

Существенным вкладом в изменение парадигмы стала разработка немедикаментозных технологий ухода (эрготерапии). Метод «кенгуру», предложенный *Эдгаром Реем Санабриа,* продемонстрировал эффективность в снижении частоты осложнений и улучшении выживаемости за счет поддержания терморегуляции, грудного вскармливания и раннего контакта матери и ребенка (Charpak et al., 2005) [7]. Этот шаг открыл концепцию биопсихосоциального подхода в выхаживании и абилитации недоношенных детей.

Именно вторая половина XX века характеризуется формированием доказательной неонатологии; недоношенный ребенок воспринимается не как «пациент отделения интенсивной терапии», а развивающийся организм с уникальной траекторией. В этот период за-

кладываются основы современного понимания недоношенности как состояния, требующего длительного междисциплинарного сопровождения, что определило дальнейшее развитие исследований в области катамнестического наблюдения и ранней абилитации. В настоящее время *нейроразвитие рассматривается как один из основных интегральных показателей эффективности неонатальной помощи* недоношенным детям.

ПЕРЕДОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Существенное снижение неонатальной смертности во второй половине XX века привело к пересмотру традиционных критериев эффективности неонатальной помощи. В этих условиях фокус клинических и научных исследований сместился с показателей выживаемости на оценку качества дальнейшего развития ребенка. Существенное снижение неонатальной смертности обусловило необходимость пересмотра критериев эффективности медицинской помощи и расширения временных рамок наблюдения за данной категорией пациентов.

Выводы ведущих концептуальных научных исследований свидетельствуют о том, что *последствия недоношенности являются многофакторной проблемой, выходят за пределы неонатального периода и формируются под влиянием совокупности биологических и средовых факторов.* Согласно данным крупных когортных исследований *(Blencowe et al., 2012; Engle et al., 2007),* преждевременно рожденные дети имеют повышенный риск формирования хронизации соматической патологии, нарушений моторного развития, когнитивных и поведенческих расстройств, что требует междисциплинарного подхода к сохранению их здоровья [13].

Современные технологические подходы к выхаживанию недоношенных детей базируются на принципах минимальной инвазивности и персонификации медицинской помощи. В клиническую практику широко внедрены методы щадящей респираторной поддержки, включая неинвазивную вентиляцию, *CPAP (continuous positive airway pressure)* и высокочастотную вентиляцию, позволяющие снизить риск вентиляционно-ассоциированных повреждений легких и формирования бронхолегочной дисплазии *(Stoll et al., 2015)* [12, 14–16].

В рамках концепции эпигенетического программирования здоровья особое значение придается нутритивной поддержке, поскольку именно питание в раннем постнатальном периоде рассматривается как один из факторов, способных оказывать длительное влияние на траекторию роста и развития ребёнка. Раннее энтеральное питание с использованием грудного молока, а также его обогащение белком (фортификация) являются основополагающими факторами профилактики задержки постнатального роста и этапов физиологического развития у недоношенных детей *(Engle et al., 2007)* [13]. Парентеральное питание используется кратковременно, как временная поддержка, с постепенным переходом на энтеральное вскармливание по мере функционального созревания желудочно-кишечного тракта.

Одним из центральных направлений современной неонатологии является оценка и профилактика нарушений психоневрологического развития. Установлено, что степень гестационной незрелости, тяжесть неонатального периода и воздействие неблагоприятных факторов интенсивной терапии оказывают выраженное влияние на формирование центральной нервной системы *(Stoll et al., 2015),* [12].

В этом аспекте приоритетное значение приобретает раннее выявление задержек этапов развития, нарушений и отклонений, разработка и использование стандартизированных шкал оценки моторных, когнитивных и коммуникативных функций, адаптивного поведения, а также внедрение программ ранней медицинской абилитации. Современные подходы абилитационных и реабилитационных стратегий предопределяют максимально раннее начало мероприятий уже в неонатальном периоде, с постепенным расширением объема вмешательств по мере стабилизации состояния ребенка и его развития.

Важным компонентом современной прогрессивной системы охраны здоровья недоношенных детей является *внедрение семейно-ориентированных моделей ухода.* Метод «кенгуру», позиционирование, хэндлинг, лечение положением и укладками, доказавшие свою эффективность в снижении частоты осложнений и улучшении формирования навыков, в настоящее время рассматриваются как элементы комплексной стратегии, направленной на стабилизацию физиологических функций, сохранение и поддержку грудного вскармливания и формирование ранней привязанности [7].

Расширяется роль родителей как важных участников процесса выхаживания и раннего вмешательства, что способствует снижению тревожности, улучшению психоэмоционального состояния семьи и положительно влияет на развитие ребенка. *Коучинг родителей* соответствует современным подходам в сохранении здоровья как интегративного биопсихосоциального феномена.

Прогрессивные и перспективные подходы к охране здоровья недоношенных детей не ограничиваются периодом пребывания в отделении новорожденных. *Развитие системы катамнестического наблюдения* позволяет осуществлять динамическую оценку состояния здоровья и этапов развития ребенка в динамике раннего детства, своевременно выявлять отклонения и оптимизировать тактику ведения *(Lawn et al., 2013)* [10].

Междисциплинарное взаимодействие врачей различных профилей, специалистов по раннему вмешательству, коррекционной помощи, абилитации/реабилитации рассматривается как необходимое условие достижения благоприятных отдаленных исходов.

ПРОГРЕССИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Современный этап развития неонатологии характеризуется активным внедрением высокотехнологичных решений и развитием научных исследований, ориентированных на переход от стандартизированных протоколов к персонализированной медицине.

Одним из актуальных направлений является *совершенствование технологий непрерывного мониторинга витальных функций* недоношенных новорожденных. Ультрасовременные системы позволяют в режиме реального времени отслеживать параметры дыхания, сердечной деятельности, оксигенации и температуры тела, что обеспечивает прогнозирование критических состояний. Анализ больших массивов клинических данных способствует совершенствованию методических стратегий в вопросах лечения [12, 14–16].

Дополнительно развивается *направление интеллектуальных систем поддержки принятия решений,* основанных на анализе эпидемиологических и клинических параметров. Данные технологии рассматриваются как перспективный инструмент раннего прогнозирования неблагоприятных исходов, включая развитие бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, тугоухости и нарушений нейроразвития, обусловленных перинатальным поражением центральной нервной системы [16].

Внедрение телемедицинских технологий значительно расширило возможности оказания специализированной медицинской помощи недоношенным детям, особенно в условиях территориальной удаленности и неравномерного распределения медицинских ресурсов. Дистанционные консультации позволяют оперативно корректировать тактику наблюдения пациентов и обеспечивать преемственность медицинской помощи между технологическими уровнями оказания медицинской помощи [10, 14–16].

Телемедицина также используется в системе катамнестического наблюдения и раннего вмешательства, обеспечивая динамическую оценку развития ребенка и поддержку семей в домашних условиях. Данный подход способствует снижению нагрузки на стационарное звено и повышает доступность специализированной помощи.

Развитие молекулярной биологии и генетики открыло новые перспективы в изучении патогенеза осложнений недоношенности. Генетические исследования направлены на выявление факторов предрасположенности к развитию неврологических и метаболических нарушений у недоношенных детей. Индивидуальные генетические особенности могут оказывать влияние на тяжесть течения неонатального периода и эффективность проводимой терапии [3]. Уделяется внимание изучению эпигенетических изменений, формирующихся под воздействием внутриутробных и ранних постнатальных факторов. Данные процессы рассматриваются как один из механизмов долгосрочного влияния преждевременного рождения на здоровье и развитие ребенка.

СИСТЕМА ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ — ЭТАЛОН КОМПЛЕКСНОГО И ПРЕЕМСТВЕННОГО ПОДХОДА

На фоне роста доли преждевременных родов в различных странах мира показатели Республики Беларусь выглядят относительно стабильными (4,5 % от общего числа родов, что ниже средних мировых показателей ВОЗ, 2020), что позволяет рассматривать национальную модель перинатальной помощи как потенциально воспроизводимую в условиях централизованной системы здравоохранения и во многом обусловлено развитием многоуровневой системы перинатальной помощи [1–3, 17, 18].

Ключевым аспектом национальной модели является системный характер организации медицинской помощи, включающий антенатальный этап, специализированную неонатальную помощь и последующее катамнестическое наблюдение. Данный подход позволяет рассматривать недоношенность как состояние, требующее длительного медицинского и реабилитационного сопровождения [17, 18].

Централизованная система перинатальной помощи обеспечивает маршрутизацию беременных женщин с высоким риском преждевременных родов в учреждения здравоохранения, оказывающие помощь матерям и детям III–IV технологического уровня. Совершенствование антенатального наблюдения, внедрение современных методов скрининга и диагностики факторов риска преждевременных родов способствуют своевременному выявлению осложнений беременности и принятию профилактических мер (Марковская и соавт., 2015) [1].

На неонатальном этапе приоритет отдается использованию современных технологий оказания медицинской помощи недоношенным детям, включая условия кювезного выхаживания, щадящие методы респираторной поддержки и оптимальную нутритивную поддержку. Внедрение протоколов интенсивной терапии, соответствующих международным рекомендациям, позволило существенно снизить показатели младенческой смертности и тяжесть ранних неонатальных осложнений.

Одним из важнейших направлений развития системы охраны здоровья недоношенных детей в Республике Беларусь является организация Республиканского центра катамнестического наблюдения и службы катамнеза, представленной областными кабинетами. Этапная, динамическая, системная оценка физического и нервно-психического развития преждевременно рожденных детей позволяет своевременно выявлять нарушения нейроразвития, соматическую патологию и потребность в индивидуальных программах медицинской абилитации недоношенных [17, 18].

Катамнестическое сопровождение осуществляется с участием специалистов различного профиля, что соответствует современной концепции междисциплинарного подхода к ведению недоношенных младенцев в раннем возрасте [19].

Важным компонентом национальной стратегии является акцент на профилактике преждевременных родов и минимизации их последствий. Проводимая информационно-просветительская работа среди населения, направленная на повышение осведомленности о факторах риска недоношенности, роли диспансерного наблюдения и здорового образа жизни, рассматривается как неотъемлемая часть системы охраны материнства и детства.

Особое значение придается поддержке семей, воспитывающих недоношенных детей. Медицинское сопровождение дополняется социальными и психологическими программами, направленными на адаптацию ребенка и снижение психоэмоциональной нагрузки на семью [19, 20].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Система охраны здоровья недоношенных детей в Республике Беларусь является примером комплексного и преемственного подхода, основанного на сочетании современных медицинских технологий, организационных решений и междисциплинарного сопровождения.

Важными направлениями профилактики и снижения частоты недоношенности являются:

- совершенствование системы антенатального наблюдения, внедрение современных методов скрининга, позволяющих выявлять факторы риска преждевременных родов и своевременно проводить коррекцию;
- развитие неонатальной помощи, улучшение условий для выхаживания недоношенных детей, внедрение новых технологий интенсивной терапии;
- информационная и просветительская работа среди населения (повышение осведомленности будущих матерей о факторах риска и важности раннего медицинского наблюдения);
- психологическая поддержка семей, воспитывающих недоношенных детей;
- развитие реабилитационных программ, комплексного медицинского сопровождения (катамнез) и социальных инициатив.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исторический экскурс изучения проблемы недоношенности демонстрирует последовательную трансформацию медицинского мышления — от восприятия преждевременного рождения как бесперспективного события к формированию комплексной системы охраны здоровья недоношенных младенцев. Развитие неонатологии как дисциплины и внедрение технологических решений позволили значительно повысить выживаемость и улучшить перинатальные исходы в данной группе пациентов.

Данные современных научных исследований убедительно свидетельствуют о том, что последствия недоношенности не ограничиваются неонатальным периодом и во многом определяют траекторию физического, психо-неврологического и когнитивного развития ребенка. В этой связи особое значение приобретают ранняя абилитация, семейно-ориентированные модели ухода и системы катамнестического наблюдения, направленные на своевременное выявление и предупреждение нарушений развития. Прогрессивные технологические решения, цифровой мониторинг, телемедицина создают возможности для персонализированных стратегий ведения недоношенных детей, что позволяет учитывать индивидуальные особенности недоношенного пациента и ориентироваться на долгосрочные исходы, а не только на стабилизацию состояния в раннем периоде жизни. Опыт нашей страны Республики Беларусь демонстрирует возможности реализации системного и преемственного подхода к охране здоровья недоношенных детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марковская, Т. В. Возможности современного акушерства при преждевременных родах / Т. В. Марковская, С. И. Михалевич, С. Л. Якутовская, А. В. Мардас, К. С. Марковская // Медицинские новости – 2015. – № 2 (245). – С. 11–16.
2. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth / C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn (eds.); March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. – Женева: World Health Organization, 2012. – Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430_rus.pdf (дата обращения: 30.03.2025).
3. Ohuma, E. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis / E. Ohuma, A.-B. Moller, E. Bradley [et al.] // The Lancet – 2023. – Т. 402, № 10409. – С. 1261–1271. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
4. World Health Organization. Preterm birth: Key facts. – Женева: WHO, 2020.
5. Harris, D. The history of neonatal care / D. Harris // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition – 2001. – Т. 85, № 3. – С. F190–F195.
6. Philip, A. G. The evolution of neonatology / A. G. Philip // Pediatric Research – 2005. – Т. 58, № 4. – С. 799–815. – DOI: 10.1203/01.PDR.0000151693.46655.66.
7. Dunn, P. M. Perinatal lessons from the past and the premature infant / P. M. Dunn // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition – 2001. – Т. 85. – С. F141–F144.
8. Blencowe, H. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou, M. Oestergaard, L. Say, J.E. Lawn // Reproductive Health – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 1–14.
9. Goldenberg, R. L. Preterm birth I: epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero // The Lancet – 2008. – Т. 371, № 9606. – С. 75–84.
10. Lawn, J. E. Every Newborn: progress, priorities, and potential

beyond survival / J. E. Lawn, H. Blencowe, S. Oza, D. You, A. C. Lee, P. Waiswa, A. Langer, S. Cousens // The Lancet – 2013. – T. 384, № 9948. – C. 189–205.
11. Martinez, M. E. Social determinants and their impact on preterm birth rates / M.E. Martinez, C. Palacios, E. Long // Journal of Perinatal Medicine – 2018. – T. 46, № 6. – C. 671–679.
12. Stoll, B. J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // Pediatrics – 2015. – T. 126, № 3. – C. 443–456.
13. Engle, W. A. Late-preterm infants: a population at risk / W.A. Engle, K.M. Tomashek, C. Wallman // Pediatrics – 2007. – T. 120, № 6. – C. 1390–1401.
14. Younes, S. Incidence, risk factors, and outcomes of preterm and early term births: a population-based register study / S. Younes, M. Samara, R. Al-Jurf [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health – 2021. – T. 18. – Art. 5865. – DOI: 10.3390/ijerph18115865.
15. Khandre, V. Preterm birth: an overview / V. Khandre, J. Potdar, A. Keerti // Cureus – 2022. – T. 14, № 12. – e33006. – DOI: 10.7759/cureus.33006.
16. Watterberg, K. L. Overview of the neonatal research network: history, contributions, challenges, and future / K. L. Watterberg, W.A. Carlo, L.P. Brion, C.M. Cotten, R. D. Higgins // Seminars in Perinatology – 2022. – T. 46, № 7. – 151634. – DOI: 10.1016/j.semperi.2022.151634.
17. Симченко, А. В. Организация службы катамнестического наблюдения недоношенных детей в Республике Беларусь / А. В. Симченко, Е. А. Улезко, М. Г. Девялтовская // Вестник Витебского государственного медицинского университета – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 29–34.
18. Симченко, А. В. Современные подходы к повышению качества оказания помощи недоношенным детям в Республике Беларусь: организация службы катамнестического наблюдения / А. В. Симченко, Е. А. Улезко // Вопросы организации и информатизации здравоохранения – 2024. – № 2. – С. 32–36.
19. Симченко, А. В. Комплексная модель оптимизации амбулаторной медицинской помощи недоношенным детям / А. В. Симченко, Е. Г. Асирян // Вестник Витебского государственного медицинского университета – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 123–129.
20. Симченко, А. В. Оценка способности семьи адаптироваться к вызовам, связанным с уходом за недоношенным ребенком / А. В. Симченко, Е. Б. Лысенко // Охрана материнства и детства – 2025. – № 2 (46). – С. 31–35.

Поступила: 16. 02. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

 УДК 618.146-008:618.3/.5]-073

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЦЕРВИКОМЕТРИИ С ЭЛАСТОГРАФИЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

О.С. Кононович[1], Н.Г. Салогуб[1], П.Л. Мосько[1], О.В. Шапетько[1], Е.А. Мицкевич[2]
[1]УЗ «Клинический родильный дом Минской области»
[2]УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
При выполнении комплексной ультразвуковой цервикометрии 50 беременным женщинам определено, что метод компрессионной эластографии можно эффективно использовать для прогнозирования ИЦН при длине шейки матки от 26 до 30 мм. При соответствующей длине шейки матки не менее чем у 80 % пациенток при компрессионной эластографии был получен промежуточный или мягкий паттерн шейки матки. Мягкий паттерн всегда соответствовал клиническому диагнозу ИЦН, а промежуточный позволял прогнозировать реализацию ИЦН в ближайшие недели наблюдения (во всех случаях) с ОШ=4,333 (S 0.226, 95 % ДИ (CI) 2,780–6,754).
Ключевые слова: *ультразвуковая цервикометрия, истмико-цервикальная недостаточность, эластография шейки матки.*

ADVANTAGES OF COMBINED ULTRASONIC CERVICOMETRY WITH ELASTOGRAPHY FOR THE DIAGNOSIS OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN

O. S. Kononovich[1], N. G. Salogub[1], P. L. Mosko[1], O. V. Shapetko[1], E. A. Mitskevich[2]
[1]Healthcare Institution "Clinical Maternity Hospital of Minsk Region"
[2]Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
Ultrasound cervicometry of 50 pregnant women revealed that compression elastography can be effectively used to predict cervical insufficiency (CI) with a cervical length of 26 to 30 mm. With corresponding cervical lengths, compression elastography revealed an intermediate or soft cervical pattern in at least 80 % of patients. A soft pattern always corresponded to a clinical diagnosis of CI, while an intermediate pattern predicted the development of CI in the following weeks of observation (in all cases) with OR=4.333 (S 0.226, 95 % CI 2.780–6.754).
Key words: *ultrasound cervicometry, isthmic-cervical, cervical insufficiency, cervical elastography.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диагностика истмико-цервикальной недостаточности во время беременности основана на анализе результатов бимануального исследования и заключения ультразвуковой цервикометрии. Референтными значениями в обоих случаях будет длина шейки матки 25 мм и менее, однако и объективный метод, и инструментальный имеют свои ограничения и недостатки. Так, пальцевое исследование шейки матки достаточно субъективно и способно оценить физические характеристики только влагалищной части шейки матки. В то же время ультразвуковая оценка длины шейки матки также операторозависима. Результаты ее отличаются непостоянной воспроизводимостью, зависимостью от опыта врача и методики исследования.

Основными трудностями выполнения ультразвуковой цервикометрии являются организационные вопросы (показания к исследованию и кратность исследования), использование унифицированной методики, стандартного протокола и оценка полученных результатов вкупе с результатами пальцевого исследования. Вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с риском невынашивания и истмико-цервикальной недостаточности отражены в клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (Постановление МЗ РБ 19 февраля 2018 г. № 17), в Изменениях и дополнениях в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (Приказ Министерства здравоохранения Республики

Адреса для корреспонденции:
О.С. Кононович, моб. тел.:+375 (29) 340-04-98

Беларусь 26 августа 2024 №131), в Инструкции о порядке проведения ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии у беременных женщин группы риска по преждевременным родам (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27 мая 2022 №705). Так, ультразвуковая цервикометрия показана всем пациентам во время второго ультразвукового скрининга, а по показаниям (пациенты группы материнского риска по невынашиванию) — с 14 до 28 недель беременности с кратностью от 1 до 3 недель.

Результатом ультразвуковой цервикометрии является ультразвуковое заключение, но не клинический диагноз. Заключение «Ультразвуковые признаки истмико-цервикальной недостаточности» подразумевает, что пациент будет осмотрен лечащим врачом и/или консилиумом с комплексной оценкой результатов пальцевого исследования и ультразвуковой цервикометрии. Сопоставление этих данных, а также анамнеза пациента, его жалоб, особенностей течения беременности и сопутствующих заболеваний будет определять клинический диагноз О34.3 — «Истмико-цервикальная недостаточность, требующая предоставления медицинской помощи матери». При этом данные УЗИ и объективные данные могут противоречить друг другу. Потому важна коллегиальная оценка клинической ситуации с выбором прогностически худших результатов в интересах матери и плода.

Однако самым трудным для выполнения ультразвуковой цервикометрии является непосредственно методика исследования. Согласно рекомендациям Международного общества акушеров-гинекологов, занимающихся ультразвуковым исследованием *(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) (ISUOG, 2015, 2022 гг.)* [1–2], главным критерием ИЦН остается длина шейки матки 25 мм и менее. Важным условием воспроизводимости результатов является исследование при опорожненном мочевом пузыре, использование полостного (трансвагинального) датчика, достаточные временные затраты (3–5 мин) для нивелирования ортостатических эффектов. Под длиной шейки матки понимают длину сомкнутой части цервикального канала, без учета «воронки», формирующейся при раскрытии внутреннего зева. Принципиальным является положение калиперов на внутреннем зеве и наружном зеве, а также измерение длины при помощи отрезка. Только такой подход обеспечивает высокую воспроизводимость результатов исследования.

Очевидно, что шейка матки достаточной длины (нормальная, не укороченная) будет иметь изогнутый цервикальный канал, который можно измерить с помощью метода трассировки. При этом полученный результат будет, очевидно, больше, чем при измерении отрезком. Однако в целях достижения высокой воспроизводимости результатов исследования, а также с учетом того, что «короткая» шейка матки всегда имеет прямой цервикальный канал, международным сообществом принято за стандарт измерение с помощью прямой линии.

Отдельные клинические случаи свидетельствуют о необходимости получения дополнительных данных при выполнении ультразвуковой цервикометрии [3]. Анализ различных клинических случаев показывает, что только ИЦН травматического генеза характеризуется однозначным укорочением длины шейки матки, при достаточной плотности и сохранности внутреннего зева [4]. В случаях нетравматической (функциональной) ИЦН укорочению шейки матки может предшествовать ее размягчение. Ультразвуковая эластометрия в этом случае позволит повысить точность исследований за счет определения относительной жесткости шейки матки. Результаты такого комплексного исследования способны внести свой вклад в принятие врачебных решений, в том числе и для определения объема оказания медицинской помощи, порядка динамического наблюдения пациентов. Учитывая высокую востребованность ультразвуковой диагностики в пренатальной диагностике и эффективность эластографии, производители медицинского оборудования стремятся оснащать ультразвуковые сканеры высокого и экспертного класса специальными программами: статической (компрессионной) и динамической (сдвиговой волны) эластографией и эластометрией. Определенной проблемой является воспроизводимость данных эластографии. На результаты исследования влияют как степень компрессии, так и двигательная активность пациента и плода. Поэтому для методики эластографии шейки матки важно понимать и соблюдать условия, позволяющие получать точные результаты [5].

Изменение жесткости шейки матки на разных сроках гестации в норме и при патологии может повысить точность диагностики ИЦН. Единого стандарта эластографии и компрессионной эластометрии шейки матки для всех ультразвуковых сканеров нет. Ультразвуковые аппараты отличаются шкалами жесткости (синий цвет, как правило, соответствует максимальной жесткости, красный — наоборот), приемами и уровнем контроля точности и воспроизводимости исследований.

В настоящем исследовании проведен анализ целесообразности и эффективности применения эластографии и полуколичественной компрессионной эластометрии для диагностики ИЦН во втором триместре беременности [6]. Внедрение эластографии в комплексную ультразвуковую цервикометрию ожидаемо повысит уровень уточняющей диагностики и раньше, а значит своевременно, поможет определить объем медицинской помощи.

Цель — определить преимущества использования эластографии в комплексной ультразвуковой цервикометрии у женщин во втором триместре беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 50 пациентов в сроке гестации 18–22 недели, получавших медицинскую помощь в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в 2025 и 2026 гг. Основную группу

составили 20 женщин с ИЦН, которым выполнялась комплексная ультразвуковая цервикометрия с эластографией. Контрольную группу составили 30 беременных женщин с ИЦН, получавших ультразвуковую цервикометрию по стандартной схеме в серошкальном режиме.

Все пациенты принимали участие в исследовании после ознакомления с его целями и дизайном, заполнения информированного согласия. Медицинская помощь оказывалась в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (Постановление МЗ РБ 19 февраля 2018 г. № 17), с Изменениями и дополнениями в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (Приказ МЗ РБ 26 августа 2024 №131), с Инструкцией о порядке проведения ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии у беременных женщин группы риска по преждевременным родам (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27 мая 2022 №705). Объем обследования пациентов включал оценку жалоб, анамнеза, комплексное УЗИ шейки матки, по показаниям — гинекологический осмотр. Для комплексной ультразвуковой цервикометрии с эластометрией использовали ультразвуковой сканер «MINDRAY DC80», оснащенный датчиком микроконвексным внутриполостным с поддержкой режима компрессионной эластографии, гель для УЗИ, насадки для датчика (презервативы).

Если при выполнении ультразвуковой цервикометрии в В-режиме длина сомкнутой части шейки матки составляла 35 мм и более, дальнейшие рекомендации определял индивидуальный риск пациента. В случае отсутствия материнского риска по невынашиванию цервикометрию рекомендовали во время третьего ультразвукового скрининга. Если же пациент входил в данную группу риска — повторная ультразвуковая цервикометрия была показана через 3 недели.

Если длина сомкнутой части шейки матки составляла от 30 до 34 мм, исследование дополняли эластографией и эластометрией. Комплексную ультразвуковую цервикометрию с эластографией выполняли по следующей методике. Пациент укладывался на кушетку в положении для литотомии. Мочевой пузырь был опорожнен. Исследование начиналось через 2–3 мин после изменения положения тела пациента. Датчик вводился во влагалище и перемещался до шейки матки едва касаясь ее, но в то же время с сохранением четкости изображения. Шейка матки занимала от 50 до 80 % экрана. Исследование шейки матки выполняли с определением длины сомкнутой части цервикального канала: калиперы устанавливались на наружном зеве шейки матки и на внутреннем зеве шейки матки, при наличии воронки — на ее вершине. Далее пациент выполнял пробу с напряжением: медленно потужиться в течение 5–10 с для повторного измерения вышеуказанных параметров. После расслабления исследование повторялось, сравнивались полученные результаты и учитывались прогностически худшие. Далее включался режим «Эластография», выполнялось давление датчиком на шейку матки и с помощью шкалы силы давления датчиком и шкалы продолжительности давления датчиком осуществлялся контроль воспроизводимости компрессионной эластографии и эластометрии. С целью оптимизации изображения в момент исследования пациентка задерживала дыхание до 5 с. Фиксацию «Freeze»/«Стоп-кадр» выполняли только в период покоя плода **(рис. 1).** Изучали эластографический паттерн шейки матки в соответствии со шкалой жесткости и затем выполняли измерение коэффициента жесткости.

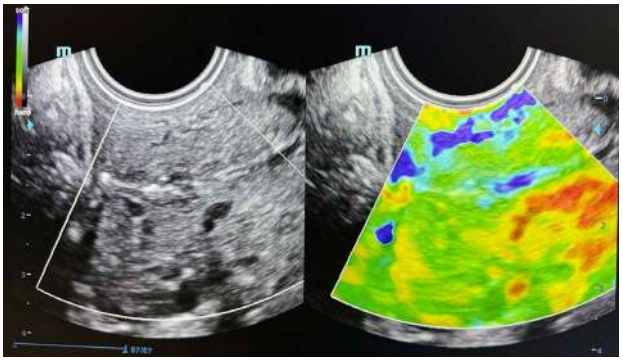

Рисунок 1. Твердый эластографический паттерн при ультразвуковой цервикометрии в 20 недель беременности

При получении твердого эластографического паттерна (норма), если у беременной женщины не было материнского риска по невынашиванию, цервикометрию рекомендовали во время третьего ультразвукового скрининга. Если же пациент входила в данную группу риска — повторная ультразвуковая цервикометрия была показана через 2 недели. Мягкий эластографический паттерн соответствовал ИЦН, при промежуточном — рекомендовали комплексную ультразвуковую цервикометрию с кратностью 1 раз в неделю.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы *BioStat*. Учитывая характер изучаемых данных и количество случаев наблюдения, применяли методы непараметрической статистики. Достоверность различий качественных признаков в исследуемых группах определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для расчета вероятности исходов использовали относительный риск (ОР, ДИ 95 %). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 50 женщин, принявших участие в исследовании, 30 имели длину шейки матки менее 35 мм и прошли эластографию шейки матки (основная группа). При длине шейки матки 35 мм и более цервикометрия была выполнена только в объеме В-режима.

Таблица 1. Результаты комплексной ультразвуковой эластографии шейки матки (n, %)

Группа, n	Длина шейки матки, мм (n)	Эластографический паттерн, n, (%)		Клинический диагноз ИЦН, n, (%)	Клинический диагноз спустя 3 нед, n (%)
Основная, 20	30–34, 8	Твердый,	6 (75)	0	0
		Промежуточный,	2 (25)	2 (25)	2 (25)
		Мягкий,	0	0	0
	26–29, 9	Твердый,	2 (22,2)	0	0
		Промежуточный,	4 (44,4)	2 (22,2)	4 (44,4)
		Мягкий,	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)
	25 и менее, 3	Промежуточный,	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
		Мягкий,	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)*
Контрольная, 30	35 и более, 30	Не определялся		0	2 (4%)*

*статистически значимые различия.

В **таблице 1** представлены результаты обследования и наблюдения пациентов основной и контрольной групп.

В основной группе твердый эластографический паттерн был у 8 (40,0%) пациентов, промежуточный – у 7 (35,0%) пациентов, мягкий — у 5 (25,0%) пациентов. Отмечена корреляция длины шейки матки и ее размягчения. Так, длина шейки матки 29 мм и менее в 83,3% случаев сочеталась с промежуточным и мягким эластографическими паттернами. Всем этим пациентам выставлен клинический диагноз ИЦН. При длине шейки матки 25 мм и менее не было ни одного пациента с твердым эластографическим паттерном (χ^2=4,950; p=0,027).

Среди пациентов основной группы, имеющих промежуточный эластографический паттерн (7 (35,0%) пациентов), диагноз ИЦН выставлен 5 (71,4%). Однако при дальнейшем наблюдении не менее 3 недель диагноз выставлен всем. Отношение шансов ИЦН при выявлении промежуточного эластографического паттерна шейки матки с 18 до 22 недель беременности составил ОШ=4,333 (S 0.226, 95% ДИ (CI) 2,780–6,754).

У всех пациентов основной группы с твердым эластографическим паттерном при наблюдении не менее 3 недель ИЦН не было. У пациентов контрольной группы при наблюдении не менее 3 недель диагноз ИЦН выставлен 2 (4,0%) против 12 (60,0%) в основной группе (χ^2=28,000; p<0,001).

При определении коэффициентов твердости *Strain Ratio* оказалось, что методика воспроизводима: подтверждена тенденция уменьшения значения коэффициента при размягчении шейки матки. Однако абсолютные значения *Strain Ratio* не совпадали с рекомендованными инструкцией, что может быть связано с использованием другого УЗ сканера.

ВЫВОДЫ

1. Метод компрессионной эластографии можно эффективно использовать для прогнозирования ИЦН у беременных женщин при длине шейки матки от 26 до 30 мм.

2. При длине шейки матки от 26 до 30 мм не менее чем у 80% пациенток при компрессионной эластографии был получен промежуточный или мягкий паттерн шейки матки. При этом мягкий паттерн всегда соответствовал клиническому диагнозу ИЦН, а промежуточный позволял прогнозировать реализацию ИЦН в ближайшие недели наблюдения (во всех случаях). Это несомненное преимущество для выработки дальнейшей тактики введения пациентов.

3. Подтверждена тенденция уменьшения значения *Strain Ratio* при размягчении шейки матки, однако его абсолютные значения не совпали с рекомендованными инструкцией, что может быть связано с использованием другого УЗ сканера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. How to measure cervical length. ISUOG. https://www.isuog.org/resource/how-to-measure-cervical-length.html
2. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. https://www.isuog.org/resource/practice-guidelines-preterm-birth-pdf.html
3. Мицкевич Е. А. Роль динамической ультразвуковой цервикометрии в оказании медицинской помощи беременным пациенткам с риском истмико-цервикальной недостаточности. / Е. А. Мицкевич, Т. С. Дивакова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021. Том 11, № 5. 590–604.
4. Мицкевич, Е. А. Особенности оказания медицинской помощи беременным женщинам с истмико-цервикальной недостаточностью травматического генеза / Е. А. Мицкевич, Е. Г. Леонович, Л. А. Рослик, А. И. Суховская, Р. Н. Ратушняк, Е. К. Хомич // Охрана материнства и детства. 2024. № 2 (44). 107–111.
5. Мицкевич Е.А. Применение эластографии и компрессионной эластометрии для диагностики истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин / Е. А. Мицкевич // Здравоохранение. 2023. № 3. 24–32.
6. Инструкция по применению «Метод диагностики истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин с помощью ультразвуковой компрессионной эластографии и эластометрии» №160-1223: утв. М-вом здравоохранения Респ. Бел. 24.06.2024. – Витебск: ВГМУ, 2023. – 17 с.

Поступила: 20. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Е.Г. Асирян, Е.С. Костюкович
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
Цель исследования. На основании анализа актуальных научных публикаций и действующих клинических протоколов систематизировать современные представления об этиологии, патогенезе и методах лечения гемолитико-уремического синдрома у детей.
Материалы и методы исследования. Изучена научная литература, включая источники на английском языке, за период 2018–2025 г.г. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Cochrane Library и eLibrary. Проанализированы результаты многоцентровых клинических исследований и национальных клинических протоколов.
Результаты исследования. Авторы статьи обобщают представленные в литературе материалы о гемолитико-уремическом синдроме. Сохраняется высокий уровень заболеваемости в детском возрасте, что подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы. Особое внимание уделяется патогенетическим аспектам, которые обуславливают особенности течения данной патологии. В клинической картине наблюдается олигурия или анурия, гемолитическая анемия, в дебюте острое поражение почек. В статье представлена информация об этиологических, диагностических аспектах, а также методах лечения гемолитико-уремического синдрома.
Заключение. На основании анализа представленных литературных данных становится очевидным, что ГУС является тяжелым заболеванием, требующим глубоких знаний для своевременной диагностики, что определяет правильную тактику лечения, способствует минимизации последствий и осложнений этого тяжелого патологического процесса.
Ключевые слова: *гемолитико-уремический синдром, токсин, почечная недостаточность.*

HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN CHILDREN: ETIOPATHOGENETIC FEATURES AND MODERN THERAPEUTIC STRATEGIES

E.G. Asiryan, A.A. Kostyukovich
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
The purpose of the study. Based on the analysis of current scientific publications and existing clinical protocols, to systematize modern concepts of the etiology, pathogenesis and methods of treatment of hemolytic-uremic syndrome in children.
Materials and methods. Scientific literature, including English-language sources, for the period 2018-2025 was studied. The search was carried out in the PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Cochrane Library and eLibrary databases. The results of multicenter clinical studies and national clinical protocols were analyzed.
Results. The authors of the article summarize the materials presented in the literature on hemolytic-uremic syndrome. The persistently high incidence rate in childhood confirms the relevance of the problem under consideration. Special attention is paid to the pathogenetic aspects which determine the specific features of the course of this pathology. The clinical picture includes oliguria or anuria, hemolytic anemia, and acute kidney injury at the onset. The article presents information on etiological and diagnostic aspects, as well as methods of treatment of hemolytic-uremic syndrome.
Conclusion. Based on the analysis of the presented literature data, it becomes evident that HUS is a severe disease requiring in-depth knowledge for timely diagnosis, which determines the correct treatment tactics and contributes to minimizing the consequences and complications of this severe pathological process.
Key words: *hemolytic-uremic syndrome, toxin, renal failure.*

Адреса для корреспонденции:
А. А. Костюкович, моб. тел.:+375 (33) 646-57-73,
Е. Г. Асирян, моб. тел.:+375 (29) 515-04-86, e-mail: lena.asiryn@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) в современной педиатрии рассматривается как системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). Данная патология характеризуется классической триадой симптомов, таких как микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность (ОПН). ГУС является основной причиной развития почечной недостаточности у детей в возрасте до 5 лет. Несмотря на значительный прогресс в методах интенсивной терапии и диализной поддержки, уровень пациентов, ставших инвалидами в результате развития хронической болезни почек в отдаленном периоде, остается стабильно высоким [1]. Частота типичного ГУС (STEC-ГУС) составляет 2,1–6,0 случаев на 100 000 детского населения в год [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГУС классифицируется по этиологическому принципу на типичный (ассоциированный с шига-токсином), атипичный (генетически детерминированный) и вторичный [4]. Типичный ГУС (STEC-ГУС) составляет до 90–95 % всех случаев в педиатрии и инициируется шига-токсинпродуцирующими штаммами *E. Coli,* чаще всего серотипа O157:H7 или другими патогенными микроорганизмами [5, 8]. Основной механизм заражения — алиментарный, через термически плохо обработанные мясные продукты, непастеризованное молоко или загрязненную воду. Бактерии колонизируют слизистую оболочку кишечника, вызывая геморрагический колит, после чего шига-токсин (Stx1 или Stx2) проникает в кровоток. Молекулярная структура токсина включает активную субъединицу А и связывающую субъединицу Б. Субъединица Б обладает сродством к рецепторам глоботриаозилцерамидам (Gb3), которые в избытке представлены на эндотелии почечных капилляров и в тканях головного мозга детей. После проникновения в клетку субъединица А расщепляет 28S-субъединицу рибосом, что полностью блокирует синтез белка и приводит к апоптозу эндотелиоцитов [5]. Поврежденный эндотелий теряет антитромбогенные свойства, происходит выброс мультимеров фактора Виллебранда, что запускает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и формирование фибриновых нитей. Эти микротромбы забивают просветы капилляров клубочков, вызывая ишемию почечной ткани и резкое снижение скорости клубочковой фильтрации. Данные патологические процессы приводят к классической триаде симптомов, а именно микроагниопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острому почечному повреждению. Развитие данных симптомов отражается в лабораторных исследованиях, наблюдается повышение щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, снижение гемоглобина, эритроцитов [4, 6]. Ввиду образования фибриновых нитей в почечных канальцах, эритроциты, проходя через них, фрагментируются и образуют видимые при ручной микроскопии мазка периферической крови фрагментоциты (шизоциты) [1].

Атипичный ГУС (аГУС) представляет собой редкую форму тромбоцитопенической микроангиопатии, обусловленную генетической дисрегуляцией альтернативного пути комплемента [7]. В отличие от типичной формы, аГУС не связан с инфекционным токсином, а является следствием мутаций в генах белков-регуляторов (фактор H, фактор I, мембранный белок-кофактор CD46) или белков-активаторов (фактор B, компонент C3). В норме эти белки защищают собственные ткани от атаки комплемента. При наличии мутаций любой триггер (инфекция, вакцинация) запускает бесконтрольную активацию терминального комплекса C5b-9, который повреждает эндотелий собственных сосудов и приводит к образованию микротромбов, ишемии почечной ткани и впоследствии к острому почечному повреждению [9]. Патогенез аГУС характеризуется рецидивирующим течением и крайне высоким риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Клиническая картина заболевания манифестирует внезапно после продромального периода (диарея, рвота). Развивается бледность кожи с лимонным оттенком, иктеричность склер, олигоанурия, петехии и прогрессирующий отечный синдром [7]. В ряде случаев при данной патологии встречаются различные расстройства нервной системы, проявляющиеся гипер- или гиповозбудимостью, нарушением сознания, зачастую может развиваться судорожный синдром, нарушение зрения [9].

При лабораторной диагностике выявляется снижение уровня гемоглобина (обычно <100 г/л), тромбоцитопения (<150×10^9/л) и обязательное наличие шизоцитов в мазке периферической крови (>1%). Отрицательная прямая проба Кумбса подтверждает неиммунный механизм гемолиза. В биохимическом анализе крови наблюдается резкое нарастание уровня креатинина и мочевины, что свидетельствует о развитии ОПН [3].

Согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Диагностика и лечение гемолитико-уремического синдрома (детское население)» (2024 г.), используемый объем диагностических манипуляций отличается в зависимости от уровня оказания медицинской помощи. Обязательными методами для организаций здравоохранения районного и областного уровня являются проведение общего анализа крови, биохимического анализа крови с обязательным определением мочевины, креатинина, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, показателей коагулограммы. В план обследования также входит бактериологический анализ крови и мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек с оценкой кровотока, посев из полости носа и зева на аэробные и факультативно аэробные культуры, анализ кала на патогенную флору трижды. Для организаций здравоохранения республиканского уровня следует использовать метод полимеразной цепной реакции с целью выявления шига-токсина [3].

Стратегия лечения типичного ГУС в последние годы претерпела значительные изменения. Основой терапии в данном случае остается интенсивная поддерживающая терапия [6]. Важнейшим аспектом является ранняя инфузионная терапия с дезинтоксикационной целью, что позволяет предотвратить переход олигурии в анурию, снизить тяжесть почечного повреждения. Данная терапия включает внутривенную инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида в дозе 10–20 мл/кг продолжительностью в течение двух часов, по завершении инфузионной нагрузки осуществляется внутривенное введение фуросемида в дозировке 1–2 мг/кг. Положительным ответом на данную терапию является увеличение суточного диуреза до 1 мл/кг/ч, что верифицирует преренальное происхождение ОПП, обусловленное гипоперфузией почечной паренхимы вследствие гиповолемии. При отсутствии эффекта регидратацию продолжают в объеме 5–15 мл/ кг/час с почасовой оценкой гидратации тканей и диуреза, при сохранении олигурии повторно вводят фуросемид 1–2 мг/кг через 2 и 4 часа. В случае появления периферических отеков, повышения цетрального венозного давления более 8 см водного столба, инфузию прекращают и вводят фуросемид в том же количестве. При отсутствии восстановления адекватного диуреза после шестичасовой инфузии и трех введений фуросемида (суточная доза ≤10 мг/кг), либо достигнута нормогидратация, диагностируют ренальное ОПП и переводят пациента в стационар областного или республиканского уровня для возможного проведения заместительной почечной терапии [3, 4, 11]. Во время инфузионной терапии выполняют УЗИ почек для исключения постренальной ОПП. При достижении эуволемии или сохранении олигурии суточный объем инфузии равен сумме диуреза за сутки, патологических потерь и вводимых 400 мл/м^2 [3, 10].

По данным современных исследований не рекомендуется применение антибиотиков в продромальном периоде, так как это усиливает продукцию шига-токсина за счет высвобождения дополнительной порции самих токсинов при разрушении стенки бактерии и задерживает сам токсин в кишечнике. Это пагубно влияет на восстановления почек после проведенного лечения и, предположительно, может увеличивать вероятность развития ХПН в дальнейшем. При неэффективности консервативных мер показано раннее начало заместительной почечной терапии — перитонеального диализа или гемодиафильтрации [5].

В настоящее время в лечении аГУС применяют моноклональные антитела, в частности, в литературе представлена информация об эффективности применения экулизумаба — гуманизированного моноклонального антитела к С5-компоненту комплемента у взрослого населения [12,14]. Препарат блокирует расщепление компонента комплемента С5, предотвращая образование мембраноатакующего комплекса и тем самым напрямую тормозя центральное звено патогенеза заболевания с уменьшением воспаления и почечного повреждения. Раннее начало терапии позволяет максимально сохранить функцию почек, однако лечение нередко откладывается до верификации диагноза генетическим тестированием, так как применение экулизумаба не эффективно при cblC-ГУС и cblGГУС, а также при ГУС, ассоциированном с мутацией гена INF-2 или WT1 [12, 13, 14, 18]. Эффективность препарата при лечении аГУС у взрослого населения подтверждена клиническими исследованиями, в которых отмечается нормализация гематологических показателей через две недели у подавляющего большинства пациентов [13, 15, 14]. В то же время отмечают риск рецидива после отмены экулизумаба, что связывают с повышением уровня C5b-9 и наличием генетических вариантов комплемента. Этот аспект необходимо учитывать при принятии решения о прекращении введения лекарственного средства. В Республике Беларусь применение экулизумаба в педиатрической практике проводится в экспериментальной форме под строгим контролем детского нефролога, т.к. побочные действия после отмены данного препарата до сих пор остаются недостаточно изученными [3, 7]. Согласно исследованиям Cheong H.I. и др. более трети пациентов показали положительную динамику после отмены препарата [8, 13, 15, 16].

Прогноз заболевания зависит от своевременности диагностики и терапии. При типичном ГУС летальность снизилась до 3–5 %, однако полное восстановление функции почек в ряде случаев не происходит [6]. Примерно у 30 % переболевших в течение последующих 10 лет развивается ХПН, проявляющаяся протеинурией, артериальной гипертензией, снижением функции почек [1]. Не менее интересным явлением после перенесенного ГУС является артериальная гипертензия, которая встречается более чем в половине случаев, носит стойкий характер и трудно поддается медикаментозной коррекции. В начальной стадии ОПП артериальная гипертензия наблюдается у значительной доли детей и связана с гипергидратацией, однако при восстановлении почек у многих пациентов с ГУС наблюдается развитие артериальной гипертензии, что, как показывает ряд исследований, связано с выбросом избыточного количества ренина. Особенно часто гипертензия развивается у детей, прошедших диализ в дебюте ГУС [9, 12, 18]. Факторами неблагоприятного прогноза считаются длительность анурии более 7 суток, лейкоцитоз >20×10^9/л в дебюте, а также повреждение центральной нервной системы [3]. Атипичный ГУС без терапии, совмещенной с гемотрансфузиями на пике, имеет крайне тяжелый прогноз. Около 50 % пациентов при данном варианте заболевания достигают терминальной стадии почечной недостаточности в течение первого года болезни [7, 8, 16].

Вторичная профилактика включает строгое диспансерное наблюдение педиатром или детским нефрологом с регулярным мониторингом лабораторных и инструментальных показателей [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа представленных литературных данных становится очевидным, что ГУС является тяжелым заболеванием, требующим от врача не только глубоких знаний о патогенетических аспектах данной патологии, но умения своевременно предположить данный диагноз для правильной и своевременной диагностики. В дальнейшем это приведет к выбору адекватной тактики лечения и будет способствовать минимизации последствий и осложнений этого тяжелого патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ariceta, G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way / G. Ariceta // Pediatr Nephrol. – 2019. – № 34 (5). – P. 943-949. doi:10.1007/s00467-019-4192-7.
2. Formeck, C. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome / C. Formeck, A. Swiatecka-Urban // Pediatr Nephrol. – 2019. – № 34 (8). – P. 1337-1348. doi: 10.1007/s00467-018-4039-7.
3. Гемолитико-уремический синдром у детей: клинический протокол «Диагностика и лечение гемолитико-уремического синдрома (детское население)»: утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 180 от 26.12.2024 г. – Минск, 2024. – 42 с.
4. Лечение типичного гемолитико-уремического синдрома у детей: клинические рекомендации // Союз педиатров России. – 2023. – 41 с.
5. Байко, С. В. Эпидемиология и патофизиология гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с шига-токсином (обзор литературы) / С. В. Байко // Нефрология. – 2021. – № 3. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-i-patofiziologiya-gemolitiko-uremicheskogo-sindroma-assotsiirovannogo-s-shiga-toksinom-obzor-literatury (дата обращения: 04.04.2026).
6. Changing Epidemiology and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome in Children: A Prospective National Cohort Study from the Polish Pediatric HUS Registry and the Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children / I. Zagozdzon [et al.] // J Clin Med. – 2024. – №13 (21). – P. 6499. – doi: 10.3390/jcm13216499.
7. Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь / К. А. Судновская [и др.]. // Медицинские новости. – 2020. – № 4. – С. 307. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gemolitiko-uremicheskiy-sindrom-u-detey-v-respublike-belarus. – (дата обращения: 04.04.2026).
8. Детские инфекционные болезни: учеб. пособие / И. О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2021. – 406 с. – Рек. М-вом образования Респ. Беларусь.
9. Гунькова, Е. В. Гемолитико-уремический синдром у детей, ассоциированный с диареей / Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова., И. В. Зорин // Нефрология. – 2021. – № 3.
10. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) / И. Ю. Шпикалова [и др.]. // Нефрология и диализ. – 2014. – № 16 (3). – С. 328–338.
11. Siegler, R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment and outcome. / R. Siegler, R. Oakes // Current Opinion in Pediatrics. – 2005. – № 17. – P. 200–204. – doi: 10.1097/01.mop.0000152997.66070.e9.
12. Сукало, С. В. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром / С. В. Сукало, А. В. Сукало, Н. Н. Абросимова // Нефрология и диализ. – 2017. – №19 (2). – С. 271–279.
13. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study / F. Fakhouri [et al.] // Blood. – 2021. – №137 (18). – P. 2438–2449. –doi: 10.1182/blood.2020009280.
14. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea / H. I. Cheong [et al.] // J Korean Med Sci. – 2016. – № 31 (10). – P. 1516–1528. – doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1516.
15. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study / J. Menne [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – № 20 (1). – P. 125. – doi: 10.1186/s12882-019-1314-1.
16. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management / K. Yerigeri [et al.] // J Multidiscip Healthc. – 2023. № 4 (16). – P. 2233-2249. – doi: 10.2147/JMDH.S245620.
17. Eculizumab in severe pediatric STEC-HUS and its impact on neurological prognosis - a systematic review and meta-analysis / R. Spagnol [et al.] // Eur J Pediatr. – 2025. – № 184 (6). – P. 331. doi: 10.1007/s00431-025-06160-2.
18. Complement-driven hemolytic uremic syndrome / J. Leon // J Hematol. – 2023. – № 98 (4). – P. 44-56. – doi: 10.1002/ajh.26854.
19. Atypical HUS and Crohn's disease-interference of intestinal disease activity with complement-blocking treatment / O. Horváth // Pediatr Nephrol. – 2021. – № 36 (10). – P. 3277-3280. – doi: 10.1007/s00467-021-05167-9.
20. Quaggin, S. E. DGKE and atypical HUS / S. E. Quaggin // Nat Genet. – 2013. – № 45 (5). – P. 475-6. – doi: 10.1038/ng.2622.

Поступила: 20. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

«СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ» В ПЕДИАТРИИ: КАТЕГОРИИ, КЛАССИФИКАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМАТИЗАЦИИ И МЕТОДОЛОГИИ

С. В. Ковшик[1], В. С. Ткаченко[1], Е. Г. Асирян[2]
[1]УЗ «Брестская детская областная больница»
[2]УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
Обзорная статья посвящена проблеме клинической сложности в педиатрии. Анализ современных подходов демонстрирует ограниченность нозологических классификаций при ведении детей с хроническими состояниями. В практическом аспекте отмечается, что понятие сложности не может быть сведено только к тяжести заболевания или числу диагнозов. Мультиморбидный подход более полно отражает реальную проблематику состояния ребенка и его потребности. В данной статье описана практическая значимость этих подходов для организации медицинской помощи на региональном уровне, и выделяется ключевая роль областной детской больницы в маршрутизации и медицинском сопровождении «сложных» детей. Проанализированы основные организационные разрывы между этапами оказания медицинской помощи детям, и обозначены пути совершенствования региональных моделей педиатрической помощи.
Ключевые слова: *сложный пациент, дети, медицинская сложность, хронические состояния, критический пациент, коморбидность, мультиморбидность.*

"COMPLEX PATIENT" IN PEDIATRICS: CATEGORIES, CLASSIFICATIONS, SYSTEMATIZATION AND METHODOLOGY ISSUES

S. V. Kovshik[1], V. S. Tkachenko[1], E. G. Asiryan[2]
[1]Healthcare Institution "Brest Regional Children's Hospital"
[2]Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
This review article addresses the issue of clinical complexity in pediatrics. An analysis of current approaches demonstrates the limitations of nosological classifications when managing children with chronic conditions. In practical terms, it is noted that the concept of complexity cannot be reduced solely to the severity of the disease or the number of diagnoses. A multimorbid approach more fully reflects the real challenges of a child's condition and their needs. This article describes the practical significance of these approaches for organizing medical care at the regional level and highlights the key role of regional children's hospitals in the routing and medical support of complex children. The main organizational gaps between the stages of medical care for children are analyzed and paths for improving regional pediatric care models are outlined.
Key words: *complex patient, children, medical complexity, chronic conditions, critical patient, comorbidity, multimorbidity.*

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия педиатрическая практика претерпела серьезные изменения. Благодаря успехам неонатологии и интенсивной терапии выживают дети, которым еще поколение назад помочь было невозможно. Одновременно выросла доля пациентов детского возраста с сочетанной патологией, длительной потребностью в медицинской помощи и функциональными ограничениями — тех, кого в литературе и практике все чаще называют «сложными пациентами» [1].

В масштабах Российской Федерации нагрузка на систему здравоохранения является достаточно значительной. По данным Росстата в 2024 году насчитывалось около 779 308 детей-инвалидов, что составляет порядка 2,6 % от общего числа несовершеннолетних в стране [2]. За последние десятилетия численность детей с инвалидностью увеличивается. Количество таких лиц в возрасте до 18 лет в 2013 году в Российской Федерации составило примерно 567 800, тогда как в 2023 году, через 10 лет, отмечается рост этого показателя, при этом наблюдается уровень более 755 400

Адреса для корреспонденции:
С. В. Ковшик, моб. тел.: +375 (29) 796-15-25,
В.С. Ткаченко, тел.: 8 (0162) 30-31-34,
Е. Г. Асирян, моб. тел.: +375 (29) 515-04-86, e-mail: lena.asiryn@mail.ru

[2]. Учитывая состояние современного здравоохранения, следует говорить об увеличении диагностических, в том числе скрининговых программ для новорожденных, улучшении возможностей ранней диагностики наследственных и неврологических состояний, а также повышении выживаемости недоношенных детей, новорожденных с различными заболеваниями.

Следует отметить, что одной из основных причин роста числа «сложных» детей являются преждевременные роды, приводящие к различным патологическим состояниям, которые в последующем имеют определенные последствия, оказывающие влияние на состояние здоровья в течение длительного времени, а порой и всю жизнь, в том числе играют роль в формировании инвалидности. Инфекционные заболевания, особенно их тяжелые и генерализованные формы, следует рассматривать не только как острые состояния, но и как значимые детерминанты формирования хронической патологии и инвалидизирующих исходов. Хроническое течение заболеваний в детском возрасте существенно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и социальную сферу, требует длительного медицинского наблюдения, реабилитационных мероприятий и междисциплинарного сопровождения семьи [3, 4].

В то же время рядом российских педиатров отмечается увеличение сложных неврологических состояний и иных нарушений у детей. В ряде случаев один и тот же пациент имеет нарушения со стороны двух и более систем, что отражается в росте диагностированных случаев мультисистемных патологий и более частом использовании терминов «коморбидность» и «мультиморбидность» [5, 6].

Существующие нозологические определения традиционно используются в системе здравоохранения для статистического учета, кодирования заболеваний и планирования ресурсов. Однако они преимущественно отражают диагноз как медицинскую категорию и не позволяют оценить степень ограничения жизнедеятельности ребенка, его повседневные функциональные трудности и объем необходимой междисциплинарной поддержки [1].

Концептуальным отличием функционально-ориентированных моделей, является то, что они основаны на оценке уровня функционирования ребенка (двигательных, когнитивных и адаптивных возможностях), а также факторах окружающей среды. Речь идет о подходах, предполагающих комплексную оценку участия ребенка, его потребностей в сопровождении, технических средствах реабилитации, образовательной поддержке и социальной помощи. Такие модели позволяют выстраивать индивидуализированные программы медицинской, психолого-педагогической и социальной реабилитации [1, 5, 6, 7, 8, 9].

Вместе с тем внедрение функционально-ориентированного подхода сопряжено с рядом организационных трудностей. Он требует междисциплинарной оценки, участия специалистов различного профиля, дополнительного времени на координацию помощи. При отсутствии согласованных критериев оценки возникают различия в понимании и интерпретации состояния ребенка и объема необходимой поддержки. Это создает проблему для практического здравоохранения и смежных служб в том числе: при отсутствии единой системы оценки сложно объективизировать потребности детей с комплексными множественными и сочетанными нарушениями развития и хроническими заболеваниями, требующими длительного сопровождения. Возникают трудности в маршрутизации, распределении ответственности между структурами здравоохранения, образования и социальной защиты, а также в обеспечении преемственности помощи на разных этапах наблюдения — от раннего вмешательства до образовательного маршрута [1].

На наш взгляд в настоящее время есть необходимость в систематизации существующих подходов к определению «сложный пациент» в педиатрии, в тщательном анализе нозологических и потребностных моделей и обсуждении наиболее применимых на уровне областных центров с использованием региональных ресурсов. Глубокий анализ управленческих последствий, как например, планирование коек, маршрутизация пациентов, роль областных детских больниц, взаимодействие со службами иных ведомств, даст возможность выявить имеющиеся проблемы и наметить актуальный план работы [6, 9].

Областные детские больницы играют ключевую роль в региональном здравоохранении, оказывая медицинскую помощь действительно «сложным» пациентам, где «сложность» рассматривается в самом широком понимании термина. Так, за 2025 год в учреждении здравоохранения «Брестская детская областная больница» пролечено 1 307 детей-инвалидов (8,6 % от всех пролеченных в стационаре пациентов), при этом 223 госпитализации детей паллиативного профиля. В отделении анестезиологии и реанимации помощь оказана 768 детям (5,0 % от всех госпитализированных в стационар). В учреждении сосредоточены передовые технологии и методики, уникальные специалисты и оборудование, что позволяет оказывать помощь детям Брестской области с редкими тяжелыми заболеваниями, в том числе и с орфанными. В 2025 году было зафиксировано 134 госпитализации пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, 105 случаев госпитализации пациентов с мукополисахаридозами, 106 пациентов пролечено с наследственным дефицитом фактора VIII, 36 — со злокачественными новообразованиями, 13 — с муковисцидозом, 11 — с болезнью Вильсона, 2 случая с установленным диагнозом первичного иммунодефицита. Следует отметить, что перечисленные патологические состояния являются достаточно трудными как в диагностике, так и в терапии, требуя длительного дорогостоящего лечения, а в последующем профилактических мероприятий. В то же время, это далеко не полный перечень заболеваний, которые требуют широкого спектра лечебно-диагностических мероприятий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является систематизация современных подходов к определению и классификации понятия «сложный пациент» в педиатрии на основе анализа российских и зарубежных научных публикаций, а также выявление методологических и практических ограничений, затрудняющих их применение в клинической и организационной практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных работ, посвященных проблеме клинической сложности в педиатрии, включая вопросы коморбидности, мультиморбидности, мультисистемных состояний, изучены организационные аспекты медицинской помощи детям с хронической и сочетанной патологией.

В анализ включены статьи, опубликованные преимущественно в течение последних 15–20 лет в русскоязычных и иностранных журналах. Поиск и отбор источников осуществлялись с использованием электронных научных баз данных *CyberLeninka, eLIBRARY, PubMed, JAMA Network,* PMC, а также официальных сайтов профильных медицинских журналов. В ходе работы изучены концептуальные, обзорные и методологические работы. Проведено сопоставление дефиниций, классификационных подходов и областей их клинического применения.

Особое внимание уделялось публикациям, отражающим опыт Российской Федерации, поскольку именно в российских исследованиях в последние годы наиболее последовательно рассматриваются вопросы сочетанной патологии, полипрагмазии и организационных моделей ведения педиатрических пациентов с высокими потребностями [1, 2, 3, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической педиатрии для описания сложной патологии используется несколько взаимосвязанных, но не тождественных понятий, что хорошо заметно на практике. Одни подходы делают акцент на ограничениях, дефицитарности функции, объеме потребностей ребенка и семьи, другие — на формализованной принадлежности нозологии и кодировании заболеваний. Так, концепция детей с клинической сложностью ориентирована прежде всего на уровень зависимости от медицинской помощи и необходимость длительного междисциплинарного сопровождения, тогда как классификации сложных хронических состояний удобны для статистического учета и анализа нагрузки на систему здравоохранения, но они хуже отражают реальную социальную сложность конкретного пациента [7, 8].

С клинической точки зрения в организационной практике все чаще используется обобщающий термин «сложный пациент». Его распространение отражает ожидаемые и, скорее прогнозируемые, изменения структуры детской заболеваемости, а именно рост доли хронических заболеваний, сочетанной патологии, а также увеличение числа детей, нуждающихся не в эпизодической помощи, а в длительном стационарном сопровождении специалистов различных узких профилей. Вместе с тем, несмотря на интуитивную, казалось бы, понятность термина, его содержание остается методологически неоднородным. В разных публикациях под «сложностью» описывают разные феномены — от числа диагнозов до уровня функциональных ограничений, что затрудняет сопоставление данных и практическое использование этого понятия при организации медицинской помощи [1, 7, 12].

Для более глубокого понимания проблемы важно обратиться к самому понятию «сложности». Термин происходит от латинского *complexus,* что означает «сплетенное», «составленное из множества взаимосвязанных элементов». В системном контексте сложной считается ситуация, формирующаяся в результате взаимодействия множества компонентов и факторов, между которыми существуют разной выраженности динамические связи. Такие системы характеризуются высокой степенью неопределенности и невозможностью прогнозирования. Применительно к педиатрии это означает, что клиническая сложность не сводится к сумме диагнозов и не предполагает единственного «правильного» решения, а требует интегративного взгляда на состояние здоровья ребенка, учитывающего медицинские, социальные и организационные аспекты [10, 11, 12].

Принципиально важно различать понятия «сложность» и «осложненность», которые в клинической практике нередко используются как взаимозаменяемые, хотя по своей сути они описывают разные ситуации. Термин «осложнение» происходит от латинских *cum plica* («свернутое вместе») и *complicare* («переплетать»), что предполагает наличие дополнительных элементов, возникающих по отношению к исходному заболеванию. В клиническом смысле осложненная ситуация может быть трудоемкой для диагностики и ведения, однако при наличии достаточной информации, алгоритмов она, как правило, поддается анализу и поэтапному «распутыванию» с достижимым результатом [10, 11]. В отличие от этого, клиническая сложность выходит за рамки стандартных причинно-следственных моделей. Сложные состояния формируются не как последовательность осложнений, а как результат одновременного взаимодействия нескольких хронических, социальных, бытовых факторов, ограничивающих функционирование в повседневной жизни. В таких случаях применение стандартных алгоритмов и схем оказывается недостаточным, поскольку они не учитывают взаимное влияние заболеваний, функциональные ограничения ребенка и реальные потребности семьи. Именно поэтому сложные педиатрические пациенты требуют системного мышления и индивидуализации помощи, что подчеркивается в работах по коморбидности, и в современных концепциях мультиморбидности и медицинской сложности у детей [7, 10, 12].

Концепция «сложного пациента» не сводится исключительно к тяжести заболевания или количеству установленных диагнозов, а отражает совокупное влияние медицинских и организационных факторов. На практике это означает, что клиническая сложность определяется потребностью в длительном амбулаторном и стационарном наблюдении, зависимостью от медицинских технологий, а также возможностями системы здравоохранения обеспечить непрерывное сопровождение с учетом уровня оказания медицинской помощи (районного, областного, республиканского). Отсутствие универсального и согласованного определения «сложности» лежит в основе методологических расхождений между существующими классификациями, ограничивает возможности планирования медицинской помощи детям с высокими и устойчивыми потребностями [1, 7, 8]. Особенно значимым это становится на региональном уровне, где вопросы маршрутизации, доступности специалистов и распределения ресурсов напрямую влияют на качество оказания медицинской помощи детям с высокими потребностями [1, 7, 12].

Для более точного понимания клинической сложности рассматривается несколько взаимосвязанных терминов, которые используются в научных публикациях. Одним из наиболее часто встречающихся в англоязычной литературе является понятие «дети с медицинской сложностью». К данной группе относят педиатрических пациентов, у которых присутствует несколько тяжелых хронических заболеваний, сформировались стойкие ограничения функции, и именно этак категория пациентов предъявляет к системе здравоохранения устойчиво высокие требования к обеспечению высокотехнологической медицинской помощи [7]. Характерной особенностью данной категории является смещение акцента с конкретного диагноза на функциональное состояние ребенка и объем необходимых вмешательств. На практике это проявляется в выраженных двигательных, когнитивных, адаптивных ограничениях жизнедеятельности, частых госпитализациях, необходимости индивидуализированного плана помощи. Именно такой подход делает концепцию детей с медицинской сложностью особенно значимой для организации помощи, логистики и маршрутизации пациентов и оценки качества медицинского сопровождения [1, 7].

В отличие от этого, термин «дети со сложными хроническими состояниями» используется преимущественно в рамках нозологического подхода (констатации и регистрации факта болезни). Он объединяет педиатрических пациентов с хроническими заболеваниями установленной этиологии и длительного течения, которые ассоциированы с высоким риском инвалидизации и значительным использованием ресурсов здравоохранения. К ключевым характеристикам данной группы относят продолжительность заболевания более 12 месяцев, поражение одной или нескольких систем организма, а также возможную технологическую зависимость, включая респираторную поддержку, зондовое питание или использование имплантируемых устройств. Несмотря на практическую ценность данного понятия для статистических подходов и планирования ресурсов, данный термин не позволяет заранее оценить объем сопровождения ребенка после выписки. В результате клиническая сложность таких пациентов может быть недооценена, особенно в ситуациях, когда формально установленный диагноз не в полной мере отражает реальный объем необходимой помощи и нагрузки на эту семью [8].

Отдельную подгруппу составляют «хронически критически больные дети» — пациенты, перенесшие острое критическое состояние и сохраняющие длительную зависимость от интенсивной терапии или технологий жизнеобеспечения. Для них характерны повторные госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, высокая медицинская нестабильность, значительный риск неблагоприятных исходов и низкий реабилитационный потенциал. Такие пациенты формируют особую подгруппу находящихся на стыке реабилитационной и паллиативной помощи. Их клиническое состояние характеризуется не только медицинской нестабильностью, но и длительным процессом, в котором сочетаются элементы интенсивного лечения, поддерживающей терапии и реабилитации [9].

Параллельно с этим в клинической научной литературе все шире используются термины «коморбидность», «полиморбидность» и «мультиморбидность», отражающие эволюцию взглядов на сочетанную патологию. Рост выживаемости детей с хроническими и редкими заболеваниями, расширение диагностических возможностей привели к увеличению доли пациентов с несколькими хроническими состояниями. Несмотря на это, указанные термины нередко применяются как синонимы, хотя они описывают различные аспекты клинической сложности и имеют разное методологическое назначение [4, 6, 12].

Понятие «коморбидность» традиционно определяется как наличие одного или нескольких заболеваний, сопутствующих основному. Данный подход укладывается в понимание иерархической структуры, при которой одно заболевание рассматривается как ведущее, а остальные – как ассоциированные с ключевым. Такой подход ориентирован преимущественно на факт самого ведущего заболевания и причинно-следственные связи [10]. В педиатрической практике методологические ограничения коморбидного подхода проявляются особенно отчетливо. К примеру, у детей с врожденными пороками развития, генетическими синдромами зачастую невозможно выделить одно «основное» заболевание, определяющее клиническую картину. В этих случаях иерархическая модель коморбидности не отражает реальную клиническую сложность и может приводить к фрагментарному подходу ведения пациента [4, 5].

Термин «полиморбидность» описывает наличие у пациента нескольких заболеваний одновременно без обязательного выделения ведущего состояния. В отличие от коморбидности, он носит более описа-

тельный характер и фиксирует сам факт множественности диагнозов. Однако полиморбидный подход, как правило, не учитывает тяжесть состояний и их взаимное влияние, а также не отражает объем медицинских и социальных потребностей ребенка и семьи [6].

Более современным и концептуально емким является понятие «мультиморбидность», которое определяется как наличие двух и более хронических состояний, равнозначных по клинической значимости, без выделения первопричинной патологии. Данный подход смещает фокус с отдельных диагнозов на совокупное влияние заболеваний на функционирование пациента, его качество жизни и потребность в медицинской узкодисциплинарной помощи [10, 12].

Концепция мультиморбидности активно развивается в педиатрии, особенно в контексте детей с заболеваниями нервной системы, пациентов с редкими генетическими и орфанными заболеваниями. Мультиморбидный подход позволяет учитывать взаимное усиление патологических процессов и необходимость координации медицинских, реабилитационных и социальных услуг, что делает его более применимым для интерпретации клинической сложности [7, 12]. Именно мультиморбидность служит концептуальным мостом между диагноз-ориентированными классификациями и потребностными моделями, что позволяет рассматривать пациента не как набор диагнозов, а как целостную систему [1, 7].

Если рассматривать всю вышепредставленную проблематику с позиции врача-организатора, становится очевидным следующее: отсутствие единых методологических подходов затрудняет объективную оценку эффективности медицинской помощи детям со сложной патологией. Именно с этой точки зрения мультиморбидный подход представляется наиболее перспективным для интеграции клинических и организационных аспектов ведения «сложных пациентов» и для принятия управленческих решений, особенно на региональном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание клинической сложности как системной характеристики имеет прямые практические последствия для организации оказания медицинской помощи детям. В условиях роста числа детей с хроническими сочетанными состояниями мы приходим к пониманию того, что традиционная модель, ориентированная на эпизодическое лечение отдельных заболеваний, перестаёт быть эффективной. Для таких пациентов важна выстроенная во времени системная помощь, включающая диагностику, лечение, реабилитацию и социальную поддержку [1, 7, 12].

В региональной системе здравоохранения ключевая роль в работе со «сложными пациентами» принадлежит областной детской больнице. Именно на этом уровне концентрируются дети с наиболее тяжелой комбинированной патологией, требующие применения высокотехнологичных методов лечения и принятия сложных клинических решений. По сути, областная детская больница становится не только стационаром третьего уровня, но и координационным центром, определяющим дальнейший маршрут ребенка после выписки [7, 9].

Маршрутизация «сложных» детей в большинстве случаев начинается задолго до госпитализации и продолжается после нее. Ребенок может неоднократно перемещаться между амбулаторным звеном, стационаром, отделениями реанимации, реабилитационными отделениями. При отсутствии единого подхода к определению клинической сложности у такого пациента маршруты помощи часто формируются фрагментарно, что приводит к дублированию обследований, разрозненным рекомендациям и перегрузке семьи медицинскими назначениями [1, 8].

Одним из наиболее уязвимых этапов остается переход от стационарного лечения к амбулаторному наблюдению и реабилитации. Даже при успешно проведённом лечении в условиях областной больницы отсутствие чёткой преемственности между этапами помощи может приводить к утрате достигнутых результатов, повторным госпитализациям и росту нагрузки на стационар. Это особенно характерно для детей с медицинской сложностью и хронически критических пациентов, которым требуется длительное и согласованное сопровождение [7, 9].

Организационные разрывы наиболее часто возникают на стыке медицинской и социальной помощи, а также между различными уровнями системы здравоохранения. Нозологически ориентированные классификации не всегда позволяют своевременно идентифицировать ребенка как «сложного пациента», что затрудняет планирование объема помощи и распределение ресурсов. В результате часть детей с высокими потребностями формально не выделяется в отдельную группу и выпадает из поля системного наблюдения [1, 8].

Системный и мультиморбидный подходы позволяют рассматривать такие ситуации иначе. Выделение «сложных пациентов» на основании функциональных ограничений, устойчивых потребностей и кумулятивной нагрузки заболеваний создает основу для более осознанной маршрутизации, раннего подключения междисциплинарной команды и рационального использования ресурсов областной детской больницы. Это особенно важно в условиях ограниченного кадрового и финансового обеспечения [7, 12].

Точкой роста в совершенствовании организации помощи детям с комбинированной и сочетанной патологией может стать усиление координационной роли областного уровня. Включение областной детской больницы в процесс не только специализированного лечения, но и планирования дальнейшего маршрута ребёнка после выписки позволяет обеспечить преемственность наблюдения, своевременную коррекцию лечебной стратегии и организацию реабилитационных мероприятий. Такая модель снижает риск фрагментарности помощи, уменьшает частоту повторных

госпитализаций, способствует стабилизации состояния пациентов и снижает нагрузку на семью за счет более чёткой заранее спланированной координации медицинских и смежных служб [1, 7, 9].

Переход к мультиморбидной модели ведения «сложных» пациентов имеет не только клиническое, но и организационное значение. Речь идет о системном подходе к детям с сочетанными хроническими заболеваниями, нарушениями развития и функциональными ограничениями, требующими длительного и поэтапного сопровождения. В этой системе областная детская больница может выступать в качестве центра экспертизы и координации: формировать индивидуальный план наблюдения, определять объем специализированной помощи, обеспечивать взаимодействие с амбулаторным звеном, службами раннего вмешательства, структурами иных ведомств [1, 7, 12].

Отдельного внимания заслуживает организация диспансерного наблюдения данной категории детей. Диспансеризация должна носить не формальный, а клинико-ориентированный характер, с выделением групп самого высокого риска прогнозирования неблагоприятных исходов, определением кратности осмотров, перечня необходимых консультаций и инструментальных исследований. Областной уровень при этом может обеспечивать методическое сопровождение, контроль полноты наблюдения и анализ отдаленных результатов [1, 7].

В настоящее время нормативно-правовое регулирование ведения детей с мультиморбидной патологией остается недостаточно систематизированным. Отсутствуют детально разработанные документы, регламентирующие межведомственное взаимодействие, распределение ответственности, критерии маршрутизации и принципы координации на региональном уровне. Разработка таких актов требует более глубокого анализа существующей структуры заболеваемости, частоты повторных госпитализаций, причин несогласованности помощи и фактической нагрузки на семьи. Без опоры на объективные данные формирование эффективной модели сопровождения затруднено [5, 13, 14, 15, 16].

Создание нормативно закрепленной мультиморбидной модели с четко определённой координационной ролью областной детской больницы и регламентированной системой диспансерного наблюдения является необходимым условием повышения устойчивости и эффективности педиатрической службы на региональном уровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выхристюк, О. Ф. Трудности восприятия коморбидности в педиатрической практике (часть 2) / О. Ф. Выхристюк // Лечебное дело. – 2024. – №2. – С. 20-28. doi: 10.24412/2071-5315-2024-13110. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-vospriyatiya-komorbidnosti-v-pediatricheskoy-praktike-chast-2 (дата обращения: 10. 02. 2026).
2. Интернет-источник данных Росстата, численность инвалидов. – Режим доступа: https://fedstat.ru/indicators/search?searchText=численность+инвалидов.
3. Беседина, Е. А. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Е. А. Беседина // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – № 14 (2). – С. 76-83. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/multisistemnyy-vospalitelnyy-sindrom-ili-kavasaki-podobnyy-sindrom-u-detey-assotsiirovannyy-s-covid-19 (дата обращения: 10.02.2026).
4. Лобзин, Ю. В. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PIMS-TS) / Ю. В. Лобзин // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – № 2 (23). – С. 13-19. doi: 10.47183/mes.2021.017. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-assotsiirovannyy-pediatricheskiy-multisistemnyy-vospalitelnyy-sindrom (дата обращения: 10.02.2026).
5. Гудков, Р. А. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии: три взгляда на сочетанную патологию / Р. А. Гудков // Вестник РУДН, серия Медицина, – 2015, № 1. – С. 39– 45. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-multimorbidnost-polipatii-tri-vzglyada-na-sochetannuyu-patologiyu (дата обращения: 10.02.2026).
6. Лазарева, Н. Б. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии / Н. Б. Лазарева, Е. В. Ших // Педиатрический вестник. – 2019. – №18 (3) – С. 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/polipragmaziya-v-pediatricheskoy-praktike-sovremennye-realii (дата обращения: 10.02.2026).
7. The child with medical complexity / M. Gallo [et al.] // Italian Journal of Pediatrics, – 2021. – Vol. 47, № 1. – Art. 1. doi: 10.1186/ s13052-020-00935-z. – Режим доступа: https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-00935-z (дата обращения: 10.02.2026).
8. Pediatric Complex Chronic Condition System Version 3 / J. A. Feinstein [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7, № 7. – e2420579. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.20579. – Режим доступа: https: // jamanetwork.com/journals / jamanetworkopen/fullarticle/2819954 (дата обращения: 10.02.2026).
9. Хронический критический пациент в педиатрии: микробиологический «портрет» дыхательной системы и проблемы антибиотикорезистентности / Е. В. Лошкова [и др.] // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2024. – Т. 2, № 1. – С. 24–46. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-24-46. – Режим доступа: https: //doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-24-46 (дата обращения: 10.02.2026).
10. Feinstein, A. R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // Journal of Chronic Diseases. – 1970. – Vol. 23, № 7. – P. 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. – Режим доступа: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968170900548 (дата обращения: 10.02.2026).
11. Van der Lee, J. H. Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood: a systematic review / J. H. van der Lee, L. B. Mokkink, M. A. Grootenhuis // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 24. – P. 2741–2751. doi: 10.1001/jama.297.24.2741. –

Режим доступа: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/207843 (дата обращения: 10.02.2026).

12. Multimorbidity: the case for prevention / A. Head [et al.] // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2021. – Vol. 75. – P. 242–244. doi: 10.1136/jech-2020-214301. – Режим доступа: https://jech.bmj.com/content/75/3/242 (дата обращения: 10.02.2026).
13. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О. М. Драпкина [и др.] // КВТиП. – 2024. – № 3. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-patsientov-s-hronicheskimi-neinfektsionnymi-zabolevaniyami-v-praktike-vracha-terapevta-evraziyskoe-rukovodstvo (дата обращения: 19.02.2026).
14. Устинова, Н. В. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения / Н. В. Устинова, Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2024. – № 3. – Режим доступа:https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-emotsionalnye-i-povedencheskie-narusheniya-u-detey-s-respiratornymi-allergicheskimi-zabolevaniyami-prichiny-i-puti (дата обращения: 19.02.2026).
15. Нижевич, А. А. Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра / А. А. Нижевич, Д. С. Валеева, В. В. Логиновская // РМЖ. Мать и дитя. – 2024. – № 1. – Режим доступа: https: // cyberleninka.ru/article/n/zapor-i-multimorbidnaya-patologiya-vzglyad-pediatra (дата обращения: 19.02.2026).
16. Гудков, Р. А. Особенности оказания медицинской помощи детям с сочетанной патологией / Р. А. Гудков, О. Е. Коновалов // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 4. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-sochetannoy-patologiey (дата обращения: 19.02.2026).

Поступила: 02. 03. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 616.5-001/002-053.2

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

А.А. Костюкович, Е.Г. Асирян, А.В. Кузьменкова, Н.Ю. Масюк, Е.Г. Косенкова
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат
Атопический дерматит (АтД) является хроническим аллергическим заболеванием. За последние 30 лет распространенность АтД в промышленно развитых странах значительно выросла. В развитии АтД выделяют экзогенные и эндогенные факторы, в патогенезе особенно актуальна роль дисфункции иммунной системы. Авторами статьи проанализированы литературные источники и представлена последняя информация о роли интерлейкинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-21, IL-31). Изучены особенности формирования у пациентов хронической фазы воспаления при данном аллергическом заболевании. Для понимания патофизиологических процессов при АтД особое внимание заслуживает дисфункция эпидермального барьера, что приводит к формированию выраженных кожных проявлений. На данный момент патогенетические механизмы АтД недостаточно изучены, исследование роли клеточных и гуморальных факторов иммунитета в данной патологии является одним из ключевых аспектов, которые будут способствовать выбору верной тактики лечения и профилактики АтД.
Ключевые слова: *аллергия, атопический дерматит, интерлейкины, цитокины, CD-рецепторы.*

PATHOGENETIC ASPECTS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

A.A. Kostyukovich, E.G. Asiryan, A.V. Kuzmenkova, N.Y. Masyuk, E.G. Kosenkova
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract
Atopic dermatitis (AD) is a chronic allergic disease. Its prevalence has increased significantly in industrialized countries over the past 30 years. Exogenous and endogenous factors are identified in the development of AD, with immune dysfunction playing a particularly important role in its pathogenesis. The authors of this article analyzed literature and presented the latest information on the role of interleukins (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-21, and IL-31). The development of the chronic inflammatory phase in patients with this allergic disease was studied. To understand the pathophysiological processes in AD, epidermal barrier dysfunction, which leads to the development of pronounced skin manifestations, deserves special attention. Currently, the pathogenetic mechanisms of AD are not sufficiently studied; the study of the role of cellular and humoral immune factors in this pathology is one of the key aspects that will contribute to the selection of the correct tactics for the treatment and prevention of AD.
Key words: *allergy, atopic dermatitis, interleukins, cytokines, CD receptors.*

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии. Носит рецидивирующий характер с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризуется экссудативными и (или) лихеноидными высыпаниями, гиперчувствительностью к специфическим и неспецифическим раздражителям [1].

На протяжении многих десятилетий АтД остается одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире в связи с высокой распространенностью, особенно в детской популяции, и серьезной медико-социальной значимостью [2].

Распространенность заболевания во всем мире достигает 7 % у взрослых и 25 % у детей в возрасте от 6 до 10 лет. Согласно литературным данным, наблюдается крайне неравномерная распространенность АтД, зависящая от географии и уровня урбанизации страны. Наиболее высокие показатели распространенности АтД у детей были выявлены в Скандинавии, где этот показатель доходит до 25 %, в Бразилии уровень заболеваемости составляет 20,1 %, в Италии – 41,9 %. Низкие

Адреса для корреспонденции:
А. А. Костюкович, моб. тел.:+375 (33) 646-57-73,
Е. Г. Асирян, моб. тел.:+375 (29) 515-04-86, e-mail: lena.asiryn@mail.ru,
А. В. Кузьменкова, моб. тел.:+375 (29) 808-48-74,
Н. Ю. Масюк, моб. тел.:+ 375 (29) 596-27-61

показатели распространенности АтД были отмечены в сельской местности и странах с низким уровнем дохода (в Израиле – 2,7 %, в Руанде – 1,5 %) [3].

В Российской Федерации, согласно исследованиям по программе ISAAC, распространенность АтД у детей составляет от 6,7 до 12,3 % [4].

В Республике Беларусь АтД занимает ведущее место в структуре детской аллергической патологии. У детей слабо выраженные признаки заболевания могут наблюдаться в течение первых нескольких месяцев жизни, чаще всего, почти у 60 % пациентов, заболевание проявляется к 1-му году жизни, 30 % детей отмечают первые клинические проявления в возрасте от 1 года до 5 лет. У 20 % детей, заболевших в раннем возрасте, сохраняется хроническое персистирующее течение, у 17 % пациентов — более легкое течение (интермиттирующее) [4].

По представленным в научных источниках данным, частота АтД в Республике Беларусь выше среди пациентов женского пола (около 65 %), чем среди пациентов мужского пола (35 %). Распространенность АтД у пациентов дошкольного возраста варьирует от 12 до 24 %, у детей школьного возраста достигает 20 %, а у взрослого населения распространенность колеблется от 2 до 8 %. Наблюдается ежегодный прирост численности пациентов не только с впервые установленным диагнозом, но и с более тяжелым течением заболевания [5].

Исследования ряда авторов подтверждают существенную географическую вариацию заболеваемости АтД внутри регионов, что связывают с экологическими и социально-гигиеническими факторами, влияющими на организм ребенка [6].

Доказано, что риск развития АтД у детей составляет 75–80 % при наличии аллергических заболеваний у обоих родителей и 40-50 % — при выявлении атопии у одного из родителей [7].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Патогенетические аспекты атопического дерматита

На сегодняшний день установлено, что АтД является мультифакторным воспалительным дерматозом с нетипичным иммунным ответом организма на различные аллергены. Патогенетические механизмы АтД описываются через внутреннюю и внешнюю формы. Внутренняя форма связана с иммунной дисрегуляцией, генетической предрасположенностью и дисфункцией кожного барьера, а внешняя форма с симптоматикой, локализацией и триггерами заболевания [8].

При иммунной дисрегуляции в острой фазе заболевания происходит активация Т-лимфоцитов (Th0), за счет экспрессируемой на всех лейкоцитах трансмембранной протеинтирозинфосфатазы — CD45, необходимой для передачи сигналов через Т-клеточный рецептор (TCR) и преобразование их в Т-хелперы 2-го типа (Th2-типа) с активацией синтеза провоспалительных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-21, IL-31) [9].

Секреция IL-4 и IL-13 вызывает переключение В-лимфоцитов на синтез IgE. Далее IgE связывается с тучными клетками, вызывая выброс множества медиаторов воспаления, включая гистамин. Данное химическое вещество вызывает расширение кровеносных сосудов, а также их протекание, что приводит к отеку, покраснению и зуду, которые являются характерным признакам аллергической реакции. Другие медиаторы, такие как цитокины и лейкотриены, усиливают воспаление, привлекая на место происшествия больше иммунных клеток, гистамина при контакте с аллергенами [10].

Выявлено, что увеличению синтеза IgE В-клетками способствует повышенная активность фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, которая в атопических моноцитах способствует секреции повышенных уровней IL-10 и простагландина Е2 [11].

IL-10 подавляет секрецию цитокинов Th1, контролируя таким образом баланс Th1/Th2, осуществляя регуляцию воспалительного ответа по принципу отрицательной обратной связи. В то же время, IL-10 индуцирует терминальную дифференцировку В-клеток в плазмоциты, обусловливая аллергическую реактивность организма [12].

В свою очередь простагландин Е2 способствует дифференцировке Т-хелперов 2-го типа и стимуляции В-лимфоцитов к продукции IgE. Простагландин Е2 вызывает расширение сосудов (вазодилатацию) и повышает их проницаемость, что клинически проявляется отеком и покраснением, снижает порог чувствительности нервных окончаний, значительно усиливая ощущение зуда [12].

Инициацию переключения синтеза IgG на IgE осуществляет IL-13, индуцируя пролиферацию В-лимфоцитов в процессе иммунного ответа на антигенное воздействие, способствует дифференцировке Th0-лимфоцитов в Th2 в период развития эффективной фазы аллергического воспаления [13]. Клинически при повышении экспрессии IL-13 наблюдается зуд, нарушение барьерной функции, сухость и покраснение кожных покровов. IL-13 тормозит продукцию провоспалительных медиаторов макрофагами и моноцитами, таких как простагландины, реактивные формы кислорода, оксид азота [14].

При формировании у пациента хронической фазы воспаления происходит переключение в выработке Т-хелперов с Th2 на Th1, Th17, Th22-типа, в результате чего поддерживается стойкое воспаление и утолщение кожи (лихенизация), а также наблюдается снижение IgA и IgG. При этом IgG имеет низкоаффинный рецептор CD16, экспрессируемый на NK-клетках и части нейтрофилов. Данный рецептор, ответственный за антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), участвует в распознавании комплексов антиген-антитело, что при хроническом АтД может приводить к избыточной активации нейтрофилов и высвобождению воспалительных медиаторов [9].

Т-хелперы 1 типа отвечают за клеточный иммунный ответ и защиту от внутриклеточных патогенов, продуцируя выработку IFN-γ, который индуцирует выработку фракталкина, белка-10 и монокинов в кератиноцитах, тем самым приводя к миграции Th1-типа в эпидермис [15]. Недостаток продукции IFN-γ способствует развитию кожной симптоматики, характерной для АтД [16]. Помимо этого, IFN-γ регулирует состояние кожного барьера за счёт участия в продукции церамидов кожи [17]. IFN-γ продуцируется естественными киллерами (NK) и естественными киллерными Т-лимфоцитами (NKT) при функционировании врожденного иммунитета, а также CD4+Т-лимфоцитами и CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами во время адаптивного иммунного ответа [16, 17].

Поддержанию хронического АтД способствует выработка цитокинов Th1-профиля, IL-12 и IL-18, связанных с ремоделированием ткани, в том числе IL-11 и трансформирующего фактора роста-B1 (TGF-β1). IL-12 активирует Т-клетки и NK-клетки, стимулирует продукцию IFN-γ и дифференцировку Th1-лимфоцитов. IL-18 индуцирует синтез IFN-γ и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [18]. Активация Th22-лимфоцитов приводит к повышению уровня IL-22, который участвует в хронизации процесса [19].

Дисфункция эпидермального барьера, наблюдаемая у пациентов с АтД, может выражаться через первичные (мутации FLG) и/или вторичные механизмы (пониженная экспрессия эпидермальных структурных белков или липидов) [9]. При унаследованном дефиците белка филаггрина наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов [9]. Филлагрин является мономерным продуктом распада полипротеина, закодированного в гене FLG. Приблизительно 10 % европейского населения являются гетерозиготными носителями мутаций с потерей функции филаггрина. Наличие этих мутаций, а также внутригенных копий мутаций увеличивает риск более тяжелого АтД и более высоких уровней IgE. Он служит основой структуры рогового слоя эпидермиса и функционально ингибирует трансэпидермальную потерю воды. Комплексное нарушение кожного барьера (дефицит филаггрина) и иммунный ответ (Th2-лимфоциты) создают условия для активации клеток, экспрессирующих CD63, что поддерживает цикл «зуд-расчесывание-воспаление». Данный рецептор (CD63) является тетраспанином, расположенным на мембранах лизосом/гранул. При аллергической реакции (взаимодействие IgE с аллергеном) происходит дегрануляция базофилов и тучных клеток, высвобождается гистамин и другие медиаторы, при этом CD63 переносится на клеточную поверхность [9].

Дисбактериоз, характерный для АтД, увеличивает нагрузку на CD209-рецепторы, усиливая воспалительный ответ [21]. Через CD209 активируются сигнальные пути, приводящие к выработке цитокинов и стимуляции Th2-ответ. Активация Th2 и повышение синтеза IL-4 и IL-13 в эпидермисе инициирует развитие выраженного аллергического воспаления и основных симптомов АтД, что сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток, усиливает продукцию ими провоспалительных цитокинов [10].

Повышение уровня IL-10 и его избыток в коже ведет к ослаблению противоинфекционной защиты вследствие снижения содержания антимикробных пептидов [11]. Выработка IL-6 работает в связке с другими интерлейкинами (IL-4, IL-13), усиливая аллергическое воспаление кожи [22], а также пролиферацию и дифференцировку B- и Т-клеток, продукцию иммуноглобулинов [9].

IL-8 является основным фактором, привлекающим нейтрофилы и другие иммунные клетки в очаги поражения кожи, обеспечивая провоспалительную активность, поддерживая воспаление даже при ремиссии. Уровень IL-8 коррелирует с тяжестью клинических проявлений, обеспечивая приток воспалительных клеток (эозинофилов, Т-лимфоцитов), способствуя нарушению целостности кожного барьера [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что АтД является сложным мультифакторным и социально значимым заболеванием, которое требует дальнейшего изучения. Несомненно, что ключевая роль в патогенезе данного заболевания принадлежит иммунной системе. Минимальные отклонения от нормы в различных звеньях патогенеза приводят к развитию заболевания, формированию тяжелых хронических форм, требующих длительного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: современный взгляд на развитие и тенденции в терапии / И. И. Балаболкин // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 4, № 23. – С. 265–270.
2. Намазова-Баранова, Л. С. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 3, №15. – С. 279–294.
3. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей обновление 2019 (краткая версия) часть 1 / Ю. С. Смолкин [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – Т. 1, № 60. – С. 4–25.
4. Рубан, А. П. Бремя аллергических заболеваний у детей Республики Беларусь / А. П. Рубан, Н. Д. Титова, Д. В. Буза // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 255.
5. Структура заболеваемости и распространенности атопического дерматита и экземы в г. Минске в 2012-2018 гг./ Н. А. Милькото [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – №1. – С. 23–29.
6. Таливанова, Е. Г. Этиологические факторы в развитии атопического дерматита у детей / Е. Г. Таливанова, Е. Г. Асирян, О. В. Матющенко // Охрана материнства и детства. – 2024. – № 1 (43). – С. 64–68.
7. Гомберг, М. А. Атопический дерматит / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, В. А. Аковбян // Российский медицин-

ский журнал. – 1998. – № 6 (20). – С. 30–35. doi:10.1001/jama.280.20.1735.
8. Курбачева, О. М. И вновь об аллергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии / О. М. Курбачева, И. Е. Козулина // Российская ринология. – 2014. – № 4. – С. 46–55.
9. Потекаев Н. Н. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита / Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 18 (3). – С. 259–263. doi:10.17116/klinderma201918031259
10. Furue, M. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies / Furue M., Chiba T., Tsuji G., Ulzii D., et al. // Allergology International. – 2017. – № 66. – P. 398–403.
11. Ong P.Y., Leung D.Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis // Curr Allergy Asthma Rep. – 2006. – № 6. – P. 384– 389.
12. Маланичева, Т. Г. Атопический дерматит у детей–современные особенности течения и диагностики / Т. Г. Маланичева, С. Н. Денисова, С. Н. Вахрамеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 109– 117.
13. Виноградова, Т. В. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т. В. Виноградова, А. А. Чусляева, Е. Е. Варламов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 1. – С. 76–81.
14. Балаболкин, И. И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Педиатрия. – 2009. – Т. 27. – № 2. – С. 125–129.
15. Westergaard, C. Expression of the T-helper-2 specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in the skin with atopic dermatitis / C. Westergaard, M. Delerain, B. Hesser, S. Gronchoy, Larsen // J British Journal
16. Brar, K. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis / K. Brar, D.Y. Leung // Expert Opin Biol Ther. – 2016. – № 16 (4). – P. 507–514.
17. Bin, L. Identification of novel gene signatures in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. / Bin L. [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – № 134 (4). – P. 848–855.
18. He X. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57Bl/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene / He X, Smirnova I. // Science. – 2000. – № 282. – P. 15–19. doi:10.1126/science.282.5396.2085
19. Конышко, Н. А. Инфекционные факторы при атопическом дерматите, фармацевтические возможности (систематический обзор литературы). / Н. А. Конышко, Г. С. Конышко, Д. А. Матвеева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – № 24 (1). – С. 7–15.
20. Noda, S. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases / Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassk E. // J. Aller gy Clin. Immunol. – 2015. – № 135 (2). – P. 324–336.
21. Looman, K. I. M. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA+ memory B cells with atopics disease in children: The Generation R Study / Looman K.I.M. [et al.] // Allergy. – 2020. – № 75 (1). – P. 178–187.
22. Голубчикова, Р. Н. Ретроспективный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева, О. Ю. Реброва // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 23–33.
23. Дрождина, М. Б. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля / Е. В. Суслова, М. Б. Дрождина // Медицинская иммунология. – 2021. – № 2 (23). – С. 273–244.

Поступила: 08. 04. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

УДК 618.146-006.6-089.888.61

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ЗАБРЮШИННЫЙ МЕТАСТАЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ВПЕРВЫЕ ОБНАРУЖЕННЫЙ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е. П. Ганчар[1], Л. В. Гутикова[1], В. Л. Зверко[2], И. И. Кузьмич[2], С. Н. Кутас[2]
[1]УО «Гродненский государственный медицинский университет»
[2]УО «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

Реферат
Рак шейки матки у женщин репродуктивного возраста остается значимой причиной онкологической заболеваемости и смертности, а его выявление при беременности затруднено ограничениями диагностики и часто скудной симптоматикой. Описан случай 38-летней пациентки с отрицательной цитологией и неинформативной прицельной биопсией. Во время кесарева сечения у женщины с двумя рубцами на матке интраоперационно обнаружено и удалено забрюшинное образование 7×5 см; гистологически подтвержден метастаз плоскоклеточного неороговевающего рака в лимфоузле. Повышение SCCA (>100 нг/мл) указывало на активный плоскоклеточный процесс. По данным КТ/МРТ и ПЭТ/КТ выявлены множественные метастазы в тазовых и забрюшинных лимфоузлах, левом надключичном лимфоузле, мягких тканях, с инфильтрацией поясничных позвонков и инвазией в большую поясничную мышцу. Референс-пересмотр с ИГХ (panCK+, p40+, CK7+, CK20–, GATA3–) подтвердил цервикальное происхождение опухоли; установлен диагноз рак шейки матки IV стадии (TxN1M1), назначена паллиативная химиотерапия. Случай демонстрирует диагностические «ловушки» эндофитных форм рака шейки матки при беременности и подчеркивает важность интраоперационной ревизии и междисциплинарного подхода; беременность завершилась рождением доношенного ребенка без видимых пороков развития.
Ключевые слова: *рак шейки матки, беременность, кесарево сечение, забрюшинное образование, метастазы, плоскоклеточный неороговевающий рак, иммуногистохимия, SCCA, онкогинекология.*

RETROPERITONEAL METASTASIS OF CERVICAL CANCER FIRST DISCOVERED DURING CAESAREAN SECTION: A CLINICAL CASE

E.P. Ganchar[1], L.V. Gutikova[1], V.L. Zverko[2], I.I. Kuzmich[2], S.N. Kutas[2]
[1]Educational Institution "Grodno State Medical University"
[2]Educational Institution "Grodno Regional Clinical Perinatal Center"

Abstract
Cervical cancer remains a significant cause of cancer morbidity and mortality in women of reproductive age, and its detection during pregnancy is hampered by diagnostic limitations and often poor symptoms. A case of a 38-year-old patient with negative cytology and an uninformative targeted biopsy is described. During a cesarean section in this woman with two uterine scars, a retroperitoneal lesion measuring 7 × 5 cm was intraoperatively discovered and removed; a metastasis of squamous cell carcinoma in a lymph node was histologically confirmed. An elevated SCCA (>100 ng/mL) indicated an active squamous cell process. CT/MRI and PET/CT revealed multiple metastases in the pelvic and retroperitoneal lymph nodes, the left supraclavicular lymph node, and soft tissues, with infiltration of the lumbar vertebrae and invasion of the psoas major muscle. A reference review with immunohistochemistry (panCK+, p40+, CK7+, CK20–, GATA3–) confirmed the cervical origin of the tumor; a diagnosis of stage IV cervical cancer (TxN1M1) was made, and palliative chemotherapy was prescribed. This case demonstrates the diagnostic "pitfalls" of endophytic forms of cervical cancer during pregnancy and emphasizes the importance of intraoperative revision and a multidisciplinary approach; the pregnancy resulted in the birth of a full-term baby without visible malformations.
Key words: *cervical cancer, pregnancy, caesarean section, retroperitoneal mass, metastases, nonkeratinizing squamous cell carcinoma, immunohistochemistry, SCCA, gynecologic oncology.*

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в структуре онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая по распространенности лишь раку молочной железы, что определяет высокую медицинскую и социальную зна-

Адреса для корреспонденции:
Е. П. Ганчар, моб. тел.: +375 (029) 160-00-41, e-mail: lena-ganchar@rambler.ru

чимость данной патологии [1–4]. В 2020 году в мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ и 341 831 летальный исход, ассоциированный с данным заболеванием. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 13,3 на 100 тыс. женского населения, тогда как стандартизированный показатель смертности достиг 7,2 на 100 тыс. женщин [5–8].

Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью, выявляются с частотой около 1 случая на 1 000 беременностей, при этом РШМ является наиболее распространенной гинекологической опухолью в данной группе пациенток. Увеличение среднего возраста матерей и широкое внедрение программ пренатального скрининга способствуют росту выявляемости заболевания. Диагностика РШМ во время беременности нередко затруднена вследствие сходства ранних клинических проявлений с физиологическими гестационными изменениями. Частота инвазивных форм РШМ при беременности оценивается в пределах 1,4–4,6 случая на 100 000 беременностей. Выбор лечебной тактики определяется сроком гестации, стадией опухолевого процесса и репродуктивными предпочтениями пациентки, при этом проведение химиотерапии после первого триместра возможно при удовлетворительном профиле безопасности для матери и плода [9].

Паттерны метастазирования РШМ характеризуются преимущественным лимфогенным распространением, с частым поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов, а также гематогенным диссеминированием в легкие, печень, кости и, реже, в мозг. Забрюшинные метастазы, включая ретроперитонеальные кистозные или солидные очаги, относятся к редким проявлениям заболевания, встречаясь в менее чем 1–2 % случаев отдаленного метастазирования, и обычно ассоциируются с поздними стадиями (III–IV) или рецидивами после первичного лечения. Такие метастазы могут проявляться как изолированные поражения или в комбинации с другими локализациями, часто имитируя доброкачественные процессы, такие как лимфаденопатия или кисты, что затрудняет предоперационную диагностику [10]. В литературе описаны случаи ретроперитонеальных метастазов от РШМ, включая кистозные формы, требующие дифференциальной диагностики с первичными забрюшинными опухолями или инфекционными процессами [11].

Диагностика РШМ в период гестации представляет собой значительный клинический вызов, поскольку стандартные методы визуализации (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МГТ)) ограничены из-за потенциального риска для плода, а биопсия и цитологический скрининг требуют осторожного подхода для минимизации осложнений, таких как преждевременные роды или кровотечение [12]. Лечебная тактика в таких случаях определяется стадией заболевания, сроком беременности и состоянием матери и плода: на ранних стадиях возможно выжидательное ведение с последующим радикальным вмешательством после родов, в то время как на продвинутых стадиях рекомендуется неоадъювантная химиотерапия (на основе платины и паклитаксела) с последующим кесаревым сечением и гистерэктомией [13]. Кесарево сечение признается предпочтительным методом родоразрешения при РШМ для предотвращения травматизации опухоли, диссеминации клеток и массивного кровотечения, ассоциированного с естественными родами [14]. Однако интраоперационное обнаружение метастазов, особенно в забрюшинном пространстве, остается экстраординарным событием, поскольку такие очаги обычно выявляются на этапе предоперационной диагностики.

Представленный клинический случай забрюшинного метастаза РШМ, впервые выявленного во время операции кесарева сечения, подчеркивает значимость тщательной интраоперационной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Для практикующих врачей-акушеров-гинекологов данный случай имеет особую клиническую ценность, поскольку демонстрирует, что даже при отсутствии выраженных клинических и инструментальных признаков онкопатологии до родоразрешения систематическая ревизия брюшной полости при оперативных родах может способствовать выявлению нетипично локализованных патологических образований и своевременной онкологической маршрутизации пациентки. В настоящей работе представлено подробное описание клинического течения заболевания, диагностического алгоритма, особенностей хирургического вмешательства и результатов патоморфологического исследования, что способствует расширению клинического опыта в области онкогинекологии и формированию научной базы для дальнейшего изучения редких метастатических форм РШМ у беременных.

Цель исследования — представить клинический случай впервые выявленного забрюшинного метастаза РШМ во время операции кесарева сечения и обсудить его диагностические и терапевтические аспекты.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 1986 г.р. (38 лет). Состоит в гражданском браке. Ухаживает за ребенком-инвалидом (у ребенка — болезнь Пертеса). Проживает в сельской местности.

При постановке на учет: рост – 158 см, вес – 54,5 кг. ИМТ – 21,8 кг/м^2. Прибавка массы тела за беременность – 11 кг.

Из анамнеза: беременность – 3, роды – 3.

1 – 2014 г. — срочные роды, кесарево сечение (слабость родовых сил, не поддающаяся медикаментозной коррекции) — вес плода 2630 г.

2 – 2017 г. — срочные роды, кесарево сечение (неоднородность рубца на матке по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) — вес плода 2 900 г.

3 – 2025 г. — настоящая.

Пациентка состоит на диспансерном учете по беременности с 8-й недели гестации. В течение предшеству-

ющих трех лет специализированной акушерско-гинекологической помощи не получала. В соматическом анамнезе отмечаются острые респираторные заболевания и хронический гастрит.

На сроке гестации 8–9 недель пациентка находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности. В дальнейшем течение беременности осложнилось эпизодами инфекционно-воспалительных заболеваний: острой респираторной инфекцией в сроке 20–21 неделя, острым бронхитом в сроке 30–31 неделя, а также развитием гестационного пиелонефрита на сроке 33–34 недели беременности.

Согласно данным пренатальных ультразвуковых скринингов I, II и III триместров, признаков патологии со стороны плода, плаценты выявлено не было.

По результатам цитологического исследования мазков из экто- и эндоцервикса (№ 408705/24 от 13.08.2024, № 444799/24 от 04.09.2024, № 42466/25 от 30.01.2025), признаков клеточной атипии не выявлено.

Поступила для плановой госпитализации в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (УЗ «ГОКПЦ») 22.03.2025 г. с диагнозом: О34.2 Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери. Беременность 263 дня. Отягощенный акушерский анамнез (ОАА), дважды оперированная матка. Хронический гастрит в стадии ремиссии. Кариес.

При поступлении — жалоб нет.

При осмотре в зеркалах наружные половые органы развиты правильно, без видимых патологических изменений. Слизистая влагалища и шейки матки розовая, гладкая, без участков эрозирования, изъязвлений, патологических разрастаний и контактной кровоточивости. Выделения слизистые, без патологических примесей. При бимануальном исследовании шейка матки укорочена до 1,5 см, центрирована. Наружный зев щелевидный. Матка увеличена соответственно 38 неделям беременности, в нормотонусе, безболезненная при пальпации. Своды влагалища свободные, без инфильтрации, болезненности и объемных образований.

Проведена лабораторная диагностика: общий анализ крови (23.03.2025) — эритроциты — $3{,}93\times10^{12}$/л (3,6–4,7), гемоглобин — 114 г/л (110–150), гематокрит — 0,354 (0,33–0,45), тромбоциты — 256×10^{9}/л (150–400), лейкоциты — $11{,}5\times10^{9}$/л (6–16), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 36 мм/ч (40–45); биохимический анализ крови: общий белок — 62,5г/л (66–83), мочевина — 3,9 ммоль/л (2,8–7,2), креатинин — 80,3мкмоль/л (58–96), билирубин общий — 6,5 мкмоль/л (5–21), аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 11,5 Ед/л (0-35), аспартаттрансаминаза (АсАТ) — 20,1 Ед/л (0–35), глюкоза — 4,3 ммоль/л (4,1–5,9), хлориды – 101,2 ммоль/л (98–106), натрий — 138,5 ммоль/л (136–146), калий — 4,35 ммоль/л (3,5–5,1); гемостазиограмма — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 26,1 сек. (24,7–35), АЧТВ-Ratio — 0,9 (0,8–1,2), протромбиновое время (ПВ) — 10,8 сек. (9,6–12,9), международное нормализованное отношение (МНО) — 0,86 (0,8–0,94), фибриноген — 5,5 г/л (3,7–6,2); общий анализ мочи — светло-желтый цвет, прозрачная, реакция — кислая, относительная плотность — 1025, белок — отрицательный, глюкоза — отрицательная, эпителий плоский — 2–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения, лейкоциты — 2–4 в поле зрения.

Лабораторные показатели при поступлении пациентки соответствовали физиологическим изменениям беременности. В общем анализе крови отмечен лейкоцитоз ($11{,}5\times10^{9}$/л), расцененный как физиологический для III триместра беременности. Количество тромбоцитов находилось в пределах нормы (256×10^{9}/л). В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня общего белка (62,5 г/л), что также может рассматриваться как проявление физиологической гипопротеинемии беременности. Показатели функции печени (АлАТ, АсАТ, билирубин), почек (мочевина, креатинин) и углеводного обмена (глюкоза) оставались в пределах нормы. Электролитный баланс был сохранен. Гемостазиограмма отражала характерные для беременности изменения: укорочение показателей свертывания при нормальном МНО (0,86) и повышение фибриногена (5,5 г/л), что свидетельствует о физиологической гиперкоагуляции в III триместре. Общий анализ мочи патологических изменений не выявил. Таким образом, лабораторные данные не указывали на наличие тяжелой соматической патологии. Обнаруженные изменения носили компенсированный характер и соответствовали адаптационным сдвигам беременности.

23.03.2025 развилась регулярная родовая деятельность, учитывая дважды оперированную матку, решено родоразрешить путем операции кесарева сечения.

Выполнена лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением рубца на коже. Послойно вскрыта брюшная полость. При вскрытии париетальная брюшина без особенностей. К ране предлежит беременная матка. Нижний сегмент матки истончен до 3 мм. Брюшина пузырно-маточной складки рассечена и смещена книзу. В области нижнего сегмента сделан поперечный разрез. Извлечен ребенок мужского пола, доношенный, без видимых уродств, с обвитием пуповины вокруг шеи 1 раз. Массой — 2650 г., длиной — 51 см. Оценка по шкале — Апгар 8/9 баллов. Околоплодные воды светлые, прозрачные, 300 мл. Плацента на передней стенке матки, в области дна. Разрез на матке ушит двухрядным непрерывным швом. Перитонизация за счет пузырно-маточной складки. Придатки с обеих сторон без особенностей. Произведена стерилизация по методу Помероя (лигирование маточных труб с резекцией сегмента труб). При ревизии органов брюшной полости в левой подвздошной области обнаружено забрюшинное образование размерами 7×5 см, плотное, умеренно подвижное **(рис. 1).**

В операционную приглашен хирург отделения экстренной консультативной помощи УЗ «Гродненская университетская клиника» (УЗ «ГУК») для уточнения

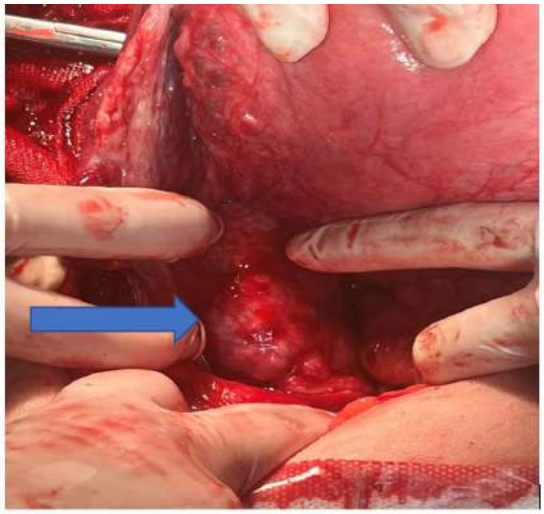

Рисунок 1. Забрюшинное образование, выявленное при интраоперационной ревизии органов брюшной полости.

характера образования и определения тактики вмешательства. Было принято решение выполнить биопсию образования с целью морфологической верификации. Выполнено вскрытие брюшины. При пункции образования выделилось 5 мл желтого содержимого без запаха. Материал направлен на бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам. С учетом технической возможности принято решение об удалении образования. Патологический очаг был выделен тупым и острым способом и удален единым блоком без фрагментации. В проекции дна раны визуализировалась подвздошная вена, признаков ее повреждения и кровотечения не выявлено. Брюшина ушита. Выполнен контрольный гемостаз – кровотечения не отмечено, операционная рана сухая.

Туалет брюшной полости. Контроль гемостаза и наличия инородных тел. Подсчеты инструментов, салфеток — все в наличии. Брюшная стенка ушита послойно, наглухо. На кожу — косметический шов. Моча по катетеру Фолея — 250 мл, светлая, прозрачная. Влагалище обработано антисептиком. Общая кровопотеря — 650 мл.

Макропрепарат:

1. Плацента 17×19×2 см, массой 550 г;

2. Забрюшинное образование размером — 7×5×4 см **(рис. 2).**

Рисунок 2. Удаленное забрюшинное образование

Общий анализ крови (24.03.2025): эритроциты — $3,73\times10^{12}$/л (3,6–4,7), гемоглобин — 108 г/л (110–150), гематокрит — 0,333 (0,33–0,45), тромбоциты — 340×10^{9}/л (150-400), лейкоциты — $12,9\times10^{9}$/л (6–16), СОЭ — 53 мм/час (40–45); лимфоциты — 7 % (10–15), моноциты — 2 % (3–8), палочкоядерные нейтрофилы — 5 % (4–17), сегментоядерные нейтрофилы — 85 % (60–80); биохимический анализ крови: общий белок — 62,5 г/л (66–83), мочевина — 3,9 ммоль/л (2,8–7,2), креатинин — 81,3 мкмоль/л (58–96), билирубин общий — 6,0 мкмоль/л (5–21), АлАТ – 11,5 Ед/л (0–35), АсАТ — 22,1 Ед/л (0–35), глюкоза – 5,96 ммоль/л (4,1–5,9), хлориды — 107,2 ммоль/л (98–106), натрий – 136,5 ммоль/л (136–146), калий — 5,35 ммоль/л (3,5–5,1); С-реактивный белок — 28 мг/л (0–5); гемостазиограмма: АЧТВ – 26,1 сек. (24,7–35), АЧТВ-Ratio — 0,9 (0,8–1,2), ПВ — 10,5 сек. (9,6–12,9), МНО — 0,9 (0,8-0,94), фибриноген — 6,5 г/л (3,7–6,2); общий анализ мочи: светло-желтый цвет, прозрачная, реакция – кислая, относительная плотность — 1 025, белок — отрицательный, глюкоза — отрицательная, эпителий плоский — 2–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения, лейкоциты — 2–4 в поле зрения.

В представленном анализе крови выявлена анемия легкой степени (гемоглобин — 108 г/л), лейкоцитоз ($12,9\times10^{9}$/л) с нейтрофильным сдвигом (85 %) и ускоренной СОЭ (53 мм/ч), что указывает на наличие системной воспалительной реакции. В биохимическом анализе отмечена гипопротеинемия (62,5 г/л), повышение калия (5,35 ммоль/л) и увеличение С-реактивного белка (28 мг/л) при сохранной функции печени и почек. В гемостазиограмме зарегистрирована гиперкоагуляция за счет повышения уровня фибриногена (6,5 г/л) при нормальных показателях АЧТВ, ПВ и МНО. Общий анализ мочи патологических изменений не выявил.

Получен результат патогистологических исследований. Патогистологическое заключение последа № 17035-5 от 24.03.2025: ткани зрелой плаценты.

Патогистологическое заключение забрюшинного образования № Б-17240 от 24.03.2025: отмечается разрастание злокачественной опухоли, по гистологической структуре ближе к плоскоклеточному раку. В лимфатическом узле разрастание плоскоклеточного неороговевающего рака.

После получения патогистологического заключения, выявившего плоскоклеточный рак забрюшинного образования и метастатическое поражение лимфатического узла, был созван междисциплинарный консилиум с участием врачей-онкологов. Начат поиск первичного очага.

Онкомаркеры (26.03.2025):

SCCA (Squamous Cell Carcinoma Antigen) — более 100 нг/мл (норма 0–2,5 нг/ мл), что подтверждает активный плоскоклеточный процесс;

РЭА (раковый эмбриональный антиген) — <0,5 нг/мл (норма 0–5,09 нг/мл), что исключает аденокарциномный компонент;

СА-125 (Cancer Antigen 125) — 52,1 U/ml (норма 0–35 U/ml), умеренно повышен, что может отражать

забрюшинное или перитонеальное вовлечение, однако специфичность к первичному очагу отсутствует.

Полученные данные подтверждают необходимость поиска первичной плоскоклеточной опухоли, в первую очередь среди органов аногенитальной области, шейки матки, пищевода и легких.

Выполнена расширенная кольпоскопия (25.03.2025). Шейка матки визуализируется полностью, цилиндрической формы, наружный зев щелевидный. Исследование адекватное, зона трансформации II типа, стык плоского и цилиндрического эпителия определяется. В I квадранте выявлены открытые железы с элементами ороговения. В этой же зоне определяется мозаичный рисунок. По задней губе отмечается участок лейкоплакии с микропапиллярной структурой. В III–IV квадрантах, с переходом на своды влагалища, визуализируются ацетобелый эпителий и йоднегативные зоны. Сосудистый рисунок в целом усилен. Наиболее значимый признак – наличие атипических сосудов, определяемых в области правого задне-бокового свода и задней губы. Также отмечаются эндофитные кондиломы. Заключение: выявленные изменения (неоднородность поверхности, широкая мозаика и пунктуация, участки лейкоплакии, атипические сосуды, вовлечение сводов влагалища) позволяют расценивать картину как подозрение на инвазивный рак шейки матки с возможным распространением на влагалище.

Соскоб из цервикального канала (28.03.2025). Патогистологическое заключение №Б-18873 от 31.03.2025: среди слизи и крови, очагов гнойного воспаления, мелкие фрагменты железистого эпителия.

Цитологическое исследование из эндоцервикса №164997-0 от 28.03.2025: атипические клетки не обнаружены.

Цитологическое исследование из эктоцервикса №164998-0 от 28.03.2025: обнаружены элементы гриба, встречаются клетки с дискариозом, вероятнее всего реактивного генеза.

Цитологическое исследование из заднего свода влагалища №164999-0 от 28.03.2025: встречаются клетки с дис- и паракератозом, дискариозом.

Выполнена биопсия шейки матки (28.03.2025). Патогистологическое заключение №Б-17206 от 31.03.2025: фрагмент шейки матки с папилломатозом и акантозом многослойного плоского неороговевающего эпителия местами с изъязвлением и воспалением.

Биопсия из верхней трети влагалища (28.03.2025). Патогистологическое заключение №Б-17207 от 31.03.2025: фиброзная ткань, покрытая многослойным плоским неороговевающим эпителием с акантозом и папилломатозом, местами с изъязвлением и воспалением.

Выполнена фиброгастродуоденоскопия (27.03.2025). Заключение: хронический гастрит. Цитологическое исследование №168919: атипичные клетки не обнаружены. *Helicobacter pylori* не обнаружен.

Ректороманоскопия (27.03.2025). Заключение: наружный тромбированный геморрой.

Консультирована врачом-оториноларингологом (01.04.2025). Заключение: патологии не выявлено.

Консультирована врачом-эндокринологом (01.04.2025). Заключение: нетоксический одноузловой зоб. Выполнена пункция щитовидной железы. Цитологическое исследование №174887/25: — в мазках эритроциты, коллоид скудный, эпителий отсутствует. Класс по Бетесда 1.

УЗИ внутренних органов (25.03.2025): печень, селезёнка, почки — без особенностей. Лимфоузлы вдоль аорты размерами: 24×15 мм, 21×16 мм, 25×18 мм, сниженной эхогенности; вдоль задней стенки аорты изоэхогенное образование 73×13 мм с единичными кровеносными сосудами. Заключение: увеличение парааортальных лимфоузлов (метастазы?).

УЗИ органов малого таза (25.03.2025): матка 89×109×68 мм. Полость матки щелевидная. Область послеоперационного рубца без особенностей. Шейка матки без особенностей. Правый яичник 26×19×24 мм. Левый яичник 26×22×26 мм. Заключение: состояние после операции кесарева сечения.

УЗИ щитовидной железы (31.03.2025): в левой доле изоэхогенное образование 10×6 мм с анэхогенными включениями до 1,5 мм с внутренним кровотоком при цветовом допплеровском картировании (ЦДК). В правой доле гипоэхогенное образование (фолликул?). В левой доле анэхогенная структура 3 мм. Правый подчелюстной лимфоузел 8×7 мм округлой формы, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена.

Мультиспиральная КТ (МСКТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза (26.03.2025). Заключение: КТ-картина забрюшинной и подвздошной лимфаденопатии. КТ-признаки послеоперационных изменений передней брюшной стенки и матки.

МРТ органов малого таза (31.03.2025): при нативном МР-исследовании МР-признаки патологически увеличенных лимфоузлов малого таза и забрюшинного пространства по типу конгломератов (с высокой степенью вероятности секундарно измененные лимфоузлы); дополнительного кистовидного образования малого таза слева.

По данным ПЦР-исследования на вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов от 31.03.2025 ДНК вируса не выявлена.

Созван консилиум врачей-онкологов в онкодиспансерном отделении (ООД) УЗ «ГУК». Выставлен диагноз: Метастазы в парааортальные лимфоузлы из невыявленного очага TxNxM1, 4 стадия, 2а клиническая группа.

Рекомендовано направить биологический материал с целью получения консультативного заключения в Референс-центре по молекулярно-генетической и патологоанатомической диагностике лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований мягких тканей и центральной нервной системы (ЦНС) Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской

радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова); выполнить позитронно-эмиссионную томографию, компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) для выявления первичного очага.

Пациентка выписана из УЗ «ГОКПЦ» с заключительным диагнозом (03.04.2025): О82 Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения. Роды 3 срочные оперативные в головном предлежании плода в сроке беременности 264 дня. Метастазы в парааортальные лимфоузлы из невыявленного очага TxNxM1, 4 стадия, 2а клиническая группа. Генерализованное увеличение лимфатических узлов (забрюшинных, подвздошных, тазовых, подчелюстных, подмышечных). ОАА. Послеоперационный рубец матки. Хронический гастрит, ремиссия. Кариес. Анемия легкой степени. Наружный тромбированный геморрой. Нетоксический одноузловой зоб.

Выполнена ПЭТ-КТ 22.04.2025 г. Интракраниально на визуализируемом уровне явных очагов патологического накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) не выявлено. Структура ротовой полости, глотки, гортани, слюнных желез, щитовидной железы без особенностей. Определяется метаболически активный левый подключичный лимфоузел до 10 мм, *Standardized Uptake Value (SUV)* — стандартизированное значение поглощения — max 3,57. Лимфоузлы шеи, правые надключичные лимфоузлы не увеличены, без патологической метаболической активности. В легких без узловых и инфильтративных изменений. Проходимость трахеи, главных, долевых, сегментраных бронхов не нарушена. Лимфоузлы средостения, корней легких, подмышечных лимфоузлов не увеличены, метаболически не активны. В плевральных полостях, в полости перикарда избыточного объема жидкости не выявлено. Молочные железы без видимых патологических изменений. В миокарде левого желудочка физиологическое накопление ФДГ. Печень, желчный пузырь, селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, почки без видимых патологических изменений. Левый надпочечник без явных структурных изменений, в теле очаг накопления ФДГ до 7 мм, SUV max 3,15. В забрюшинной клетчатке на уровне повздошных гребней у большой поясничной мышцы слева с обеих сторон одиночные лимфоузлы до 8 мм, SUV max 3,16. Определяются лимфоузлы вдоль сигмовидных сосудов до 8 мм, SUV max 2,47, верхний прямокишечный узел до 9 мм, SUV max 5,83, мезоректальный лимфоузел до 4 мм. Определяются метаболически активные супра- и инфраренальные забрюшинные лимфоузлы, преимущественно в виде цепочки парааортальных лимфоузлов, в том числе и конгломератом, с опухолевой инфильтрацией тел L 1, 3, 4 и истончением кортикального слоя с инвазией в большую поясничную мышцу слева, распространением вдоль общих повздошных сосудов размером до 53×43 мм, SUV max 15,15. Свободной жидкости не выявлено. В подкожной клетчатке правой лопаточной области узел до 7 мм, SUV max 1,97, в правой боковой стенке живота узел до 9 мм, SUV max 6,3. Мягкие ткани в гипогастрии уплотнены с диффузной фиксацей ФДГ, SUV max 2,31.

Заключение: ПЭК/КТ картина метаболически активных метастазов в тазовых, забрюшинных лимфоузлах, лимфоузлах вдоль ветвей нижней брыжеечной артерии, метастазов в левом надключичном лимфоузле, единичные метастазы в мягких тканях туловища, забрюшинной клетчатке. Очаг повышенной фиксации ФДГ в левом надпочечнике, метастатический генез полностью не исключен.

В Республиканском референс-центр по молекулярно-генетической и патологоанатомической диагностике лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований мягких тканей и ЦНС РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов и иммунногистохимическое (ИГХ) исследование №Б-17240/25: фрагменты лимфоузлов с морфологической картиной метастаза карциномы солидного строения с очагами некроза; №Б-17206/25: фрагменты ткани шейки матки с явлениями акантоза, участками эрозии, воспалительной инфильтрацией, наботовыми кистами; №Б-17207/25: материал представлен кровью и слизью с фрагментами плоского эпителия.

ИГХ исследование №1908-941/25: клетки опухоли panCK+, p40+, CK7+, CK20-, gata3-.

Выставлен заключительный диагноз: С53.8 Рак шейки матки с метастазами в лимфоузлы таза, в лимфоузлы вдоль ветвей нижней брыжеечной артерии, забрюшинные лимфоузлы, в левый надключичный лимфоузел, метастазы в мягких тканях туловища, забрюшинной клетчатке, с опухолевой инфильтрацией тел L3, L4, и истончением кортикального слоя, с инвазией в большую поясничную мышцу слева. TxN1M1, стадия 4.

Назначена паллиативная химиотерапия, иммунотерапия, направленная на сдерживание прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай отражает сложный диагностический путь у пациентки с РШМ IV стадии, впервые выявленным во время оперативного родоразрешения. Данный клинический сценарий демонстрирует особенности течения заболевания при малосимптомной и нетипичной манифестации, ограниченную информативность отдельных стандартных диагностических методов в подобных ситуациях, а также высокую значимость междисциплинарного подхода к ведению пациенток. Принципиально важно подчеркнуть, что визуально интактная шейка матки не является критерием исключения РШМ, что подтверждает необходимость комплексного морфологического обследования.

Цитологический метод остается основным инструментом скрининга РШМ, однако его диагностическая эффективность характеризуется значительной вариабельностью. По данным различных исследований, чув-

ствительность цитологического скрининга колеблется в диапазоне от 26 до 98 %, что обусловлено особенностями методики забора биоматериала, уровнем подготовки специалиста и применяемыми технологиями обработки образцов [15–17]. Данные обстоятельства обуславливают риск получения ложноотрицательных результатов даже при наличии инвазивного опухолевого процесса [18]. Подобные диагностические ошибки наиболее часто возникают при эндофитном характере роста опухоли и выраженных воспалительных изменениях. При эндофитном росте неоплазия распространяется преимущественно вглубь цервикального канала и стромы шейки матки без формирования выраженного экзофитного компонента, вследствие чего опухолевые клетки отсутствуют на поверхности эпителия и не попадают в цитологический препарат. Кроме того, выраженная воспалительная инфильтрация и наличие некротических масс способны маскировать атипические клетки, существенно затрудняя их морфологическую идентификацию [19].

Кольпоскопическое исследование, выполненное в послеродовом периоде, выявило комплекс признаков высокой степени подозрения на инвазивный процесс (атипические сосуды, ацетобелый эпителий, йод-негативные участки, распространение изменений на своды влагалища, элементы лейкоплакии/гиперкератоза). Важно отметить, что послеродовый период сам по себе ассоциирован с репаративными процессами, изменением сосудистого рисунка, контактной ранимостью тканей и воспалительными феноменами, что может усложнять разграничение реактивных изменений и неопластической трансформации. Тем не менее, именно кольпоскопическая картина позволила сфокусировать диагностический поиск на цервиковагинальной области как наиболее вероятном источнике плоскоклеточного метастатического процесса [20].

Несмотря на статус морфологической верификации как «золотого стандарта», прицельная биопсия шейки матки и влагалища в данном наблюдении не подтвердила инвазивный рак. Следует учитывать, что ложноотрицательный морфологический результат возможен при очаговом поражении, эндофитном росте, мозаичности опухолевой инфильтрации, наличии некроза, а также при попадании в биоптат участков преимущественно воспалительно-дистрофических или гиперпластических изменений. Дополнительное значение имеют послеродовые репаративные процессы, которые могут маскировать морфологические границы поражения и снижать вероятность захвата инвазивного компонента при ограниченном объеме ткани. Таким образом, отрицательная биопсия в данном случае не исключала опухолевого процесса и требовала продолжения поиска первичного очага с опорой на клинико-инструментальные и иммуноморфологические данные [19, 20].

ПЭТ/КТ оценивает метаболическую активность, но не дает морфологического подтверждения. В шейке матки накопление ФДГ было низким (SUV max~3,47), что типично для воспалительных изменений после родов, небольших или некротических очагов опухоли. Таким образом, на фоне послеродовой перестройки матки ПЭТ/КТ оказалось неспецифичным методом.

Иммуногистохимия (ИГХ) — «золотой стандарт» при неясных случаях. Панель маркеров (panCK+, p40+, CK7+, GATA3–) однозначно указала на плоскоклеточную природу опухоли. Только ИГХ способна дать молекулярный «паспорт» опухоли и подтвердить ее цервикальное происхождение [21].

PanCK+ (панцитокератины) — клетки эпителиального происхождения, то есть речь идет об опухоли из эпителия (карцинома).

p40+ — специфичный маркер для плоскоклеточной дифференцировки. Его экспрессия указывает, что опухоль имеет плоскоклеточное происхождение. Более специфичен, чем p63, поэтому часто используют именно p40 для подтверждения плоскоклеточного рака.

CK7+ — Цитокератин 7 экспрессируется в ряде эпителиальных опухолей (эндометрий, цервикальный канал, легкое, молочная железа и др.). В плоскоклеточном раке шейки матки CK7 часто положителен.

Совместная экспрессия CK7 и p40 характерна именно для цервикального плоскоклеточного рака.

CK20- — экспрессируется в опухолях ЖКТ и уротелиальных карциномах. Его отсутствие исключает кишечное происхождение и большинство вариантов уротелиальной карциномы.

gata3- — маркер молочной железы и уротелиальных опухолей. Отрицательный результат исключает эти локализации.

Иммуногистохимический фенотип: panCK+, p40+, CK7+, CK20-, gata3- соответствует плоскоклеточному раку шейки матки. При этом исключаются: аденокарцинома ЖКТ (CK20-), уротелиальная карцинома (CK20-, GATA3-), рак молочной железы (gata3-) [22, 23].

Несмотря на наличие генерализованных метастазов, у пациентки отсутствовала выраженная клиническая симптоматика. РШМ в данной ситуации протекал по типу «малой опухоли»: на шейке отсутствовал выраженный массивный узел, не было кровотечений, болей или выраженных выделений. Такие опухоли часто остаются бессимптомными вплоть до генерализации процесса. Опухоль рано метастазировала в лимфатические узлы и забрюшинное пространство. Поражение лимфоузлов и мягких тканей не всегда сопровождается выраженной клинической симптоматикой, особенно на начальных этапах [24]. В отличие от локально распространенного РШМ с инфильтрацией параметрия или мочевого пузыря, лимфогенные метастазы могут длительно протекать бессимптомно. Молодой возраст и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии способствовали тому, что иммунная система и общий обмен поддерживали удовлетворительное состояние. Даже при наличии метастазов организм может длительное время компенсировать системные нарушения, не демонстрируя кахексии или тяжелой астении. На момент диагностики не было массивного поражения печени, легких или мозга — именно такие метастазы

обычно приводят к резкому ухудшению состояния [25].

Лабораторные показатели у пациентки оставались практически в пределах нормы, что отражает особенности бессимптомного течения эндофитного РШМ и низкую специфичность стандартных диагностических тестов. Резкое повышение SCCA (>100 нг/ мл) стало важным лабораторным подтверждением наличия активного плоскоклеточного процесса в организме. Нормальный уровень РЭА помог исключить аденокарциному желудочно-кишечного тракта.

Обнаружение забрюшинного образования во время кесарева сечения стало ключевым диагностическим событием. Его морфологическая характеристика («плотное, умеренно подвижное») и последующее гистологическое заключение о плоскоклеточном раке сразу перевели случай в разряд онкологических и запустили поиск первичного очага. Отдельного внимания заслуживает перинатальный аспект: несмотря на генерализованное метастатическое заболевание у матери, беременность завершилась рождением доношенного ребенка без признаков врожденной патологии. Это согласуется с представлениями о том, что плацентарный барьер в подавляющем большинстве случаев предотвращает трансплацентарную диссеминацию опухолевых клеток, а метастатическое поражение плаценты и плода относится к исключительно редким событиям. Таким образом, описанный случай подчеркивает автономность фетоплацентарной системы даже на фоне системной онкопатологии у матери [26].

ВЫВОДЫ

1. Эндофитные формы РШМ способны формировать клиническую картину так называемой «малой опухоли», характеризующуюся минимальной либо отсутствующей симптоматикой при одновременной склонности к раннему лимфогенному метастазированию, что объективно затрудняет своевременную клиническую настороженность и раннюю морфологическую верификацию заболевания.

2. Беременность и послеродовый период сопровождаются выраженными анатомо-физиологическими и цитоморфологическими изменениями шейки матки и влагалища (репаративные процессы, воспалительные реакции, сосудистая перестройка), которые способны снижать специфичность клинических проявлений и ограничивать диагностическую интерпретацию данных визуализирующих и цитологических методов исследования.

3. Цитологический скрининг, оставаясь основой профилактики и раннего выявления РШМ, в ряде клинико-морфологических ситуаций (эндофитный рост опухоли, выраженные реактивно-воспалительные изменения) может сопровождаться ложноотрицательными результатами.

4. Прицельная биопсия шейки матки не всегда обеспечивает морфологическую верификацию инвазивного компонента при очаговом характере поражения, эндофитном росте опухоли, мозаичности инфильтрации и наличии выраженных воспалительно-репаративных изменений, что диктует целесообразность повторных и расширенных морфологических исследований, в том числе с привлечением референс-лабораторий.

5. ПЭТ/КТ является высокоэффективным методом стадирования и оценки распространенности РШМ, однако его диагностические возможности в отношении выявления первичного цервикального очага могут быть ограничены вследствие неспецифического накопления ФДГ и низкой метаболической активности опухолей малого объема.

6. Иммуногистохимическое исследование представляет собой ключевой инструмент диагностики в сложных случаях метастатических карцином неустановленного первичного очага, позволяя уточнить гистогенез опухоли, вероятную первичную локализацию и обеспечить обоснованный выбор дальнейшей тактики лечения и клинической маршрутизации пациентки.

7. Рутинные лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимические маркеры воспаления и белкового обмена) в период беременности и после родов обладают ограниченной специфичностью в отношении РШМ и, как правило, отражают физиологические адаптационные и постоперационные изменения, что снижает их диагностическую значимость в выявлении опухолевого процесса.

8. Интраоперационное выявление забрюшинного образования во время акушерского вмешательства, несмотря на редкость подобного клинического сценария, может играть решающую роль в диагностике генерализованного опухолевого процесса, подчеркивая необходимость тщательной ревизии брюшной полости, обязательной морфологической верификации атипичных находок и междисциплинарного взаимодействия специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening / S. Zhang, H. Xu, L. Zhang, Y. Qiao // Chin J Cancer Res – 2020. № 32 (6). – P.720-728. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
2. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and screening uptake in the UK / S. Choi, A. Ismail, G. Pappas-Gogos, S. Boussios // Pathogens. – 2023. – № 12. – P.298. doi: 10.3390/pathogens12020298
3. Nygard, M. The future of cervical cancer prevention: from "one-size-fits-all" to personalized screening / M. Nygard, S. Nygard // J Pers Med. – 2023. – №13. – P.161. DOI: 10.3390/jpm13020161
4. Updates on systemic therapy for cervical cancer / P. Gopu, F. Antony, S. Cyriac et al. // Ind J Med Res. – 2021. – № 154 (2). – P.293-302.doi: 10.4103/ijmr.IJMR_4454_20
5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // CA Cancer J Clin. – 2018. – № 68 (6). – P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492

6. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. // CA Cancer J Clin. – 2021. – №71(3). – P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
7. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative / D. Singh, J. Vignat, V. Lorenzoni et al. // Lancet Glob Health. – 2023. – №11 (2). – P.197-206. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
8. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis / M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni et al. // Lancet Glob Health. – 2020. – № 8 (2). – P.191-203. doi: 10.1016/s2214-109X(19)30482-6
9. Cervical Dysplasia and Cervical Cancer During Pregnancy: From Pathogenesis to Clinical Management / A. Piórecka, W. Marcinkowska, F. Gągorowski et al. // J Clin Med. – 2025. – №14 (11). – P. 3784. doi: 10.3390/jcm14113784
10. Zhou, S Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study / S. Zhou, F. Peng // 1 Int J Clin Exp Pathol. – 2020. – №13 (7). P. 1615–1623.
11. Assessment of retroperitoneal lymph node status in locally advanced cervical cancer / W. Li, L.Xiong, Q. Zhu et al. // BMC Cancer. – 2021. – 21 (1). – P.484. doi: 10.1186/s12885-021-08208-6.
12. Management of cervical cancer during pregnancy / K. Gungorduk, A. Sahbaz, A. Ozdemir et al. // J Obstet Gynaecol. – 2016. – № 36 (3). – P. 366-371. doi: 10.3109/01443615.2015.1065235.
13. Cervical Cancer Associated with Pregnancy: Current Challenges and Future Strategies / J. Le Guévelou, L. Selleret, E. Laas et al. // Cancers (Basel). – 2024. – №16 (7). – P. 1341. doi: 10.3390/cancers16071341.
14. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy / C.V. Gonçalves, G. Duarte, J.S. Dias da Costa et al. // Sao Paulo Med J. – 2009. – №127(6). – P. 359-65. doi: 10.1590/s1516-31802009000600008.
15. Smith R. A., Andrews K. S., Brooks D., Fedewa S. A. et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J. Clin. 2019; 69 (3):184–210. DOI: 10.3322/caac.21557
16. Peterson E. B., Ostroff J. S., DuHamel K. N., D'Agostino T. A. et al. Impact of provider-patient communication on cancer screening adherence: a systematic review. Prev. Med. 2016; 93 96–105. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.09.034
17. Artymuk N.V., Marochko K.V. Predictive value of different diagnostic methods for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Lietuvos Akušerija ir Ginekologija. 2017; 20 (3): 222–7
18. Macios, A. False Negative Results in Cervical Cancer Screening-Risks, Reasons and Implications for Clinical Practice and Public / A. Macios, A. Nowakowski / Health Diagnostics (Basel). – 2022. – №12 (6). – P.1508. doi: 10.3390/diagnostics12061508
19. Pregnancy-Related Precancerous Cervical Lesions: Pathogenesis, Diagnosis, Evolution, and Impact upon Gestation and Fertility / T. A. Balan, R. A. Balan, D. Socolov et al. // J Clin Med. – 2024. – №13 (22). – P.6718. doi: 10.3390/jcm13226718.
20. Pooled analysis on the necessity of random 4-quadrant cervical biopsies and endocervical curettage in women with positive screening but negative colposcopy / S.-Y. Hu, W.-H Zhang, S.-M. Li et al. // Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96 (17). – P. 6689. doi: 10.1097/MD.0000000000006689.
21. Gupta, S. The evolving landscape of immunohistochemistry in cervical and uterine carcinoma in gynecologic oncology: current status and future directions / S. Gupta, S. Ahuja, D. S. Kalwaniya // Obstet Gynecol Sci. – 2024. – № 67 (5). – P. 449-466. doi: 10.5468/ogs.24120.
22. p40 is the best marker for diagnosing pulmonary squamous cell carcinoma: comparison with p63, cytokeratin 5/6, desmocollin-3, and sox2 / T. Tatsumori, K. Tsuta. K. Masai et al. // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2014. – № 22 (5). – P. 377-382. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182980544.
23. Bellizzi, A.M. An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin / A. M. Bellizzi // Adv Anat Pathol. – 2020. – № 27 (3). – P. 114-163. doi: 10.1097/PAP.0000000000000256.
24. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations / R. Du, L. Li, S. Ma et al. // Asia Pac J Clin Oncol. – 2018. – № 14 (5). – P.380-385. doi: 10.1111/ajco.12997.doi: 10.1111/ajco.12997.
25. Distant organ metastasis patterns and prognosis of cervical adenocarcinoma: a population-based retrospective study / S. Li, W. Pan, J. Song et al. // Front Med (Lausanne). – 2024. – №11. – P.1401700. doi: 10.3389/fmed.2024.1401700.
26. Mangla, M. Transplacental cancer transmission: a comprehensive review focusing on mechanisms, challenges, and maternal-fetal outcomes / M. Mangla, S. Palo, N. Kumar // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2025. – № 26 (3). – P. 212-229. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2025.2025-9-8.

Поступила: 25. 02. 2026 г.
Принята в печать: 29. 05. 2026 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Охрана материнства и детства» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.

Журнал публикует:

- Оригинальные исследования.
- Лекции.
- Обзоры.
- Актуальные вопросы.
- Опыт применения.
- Случаи из практики.

Требования к рукописи

Рукопись статьи принимается вместе с сопроводительным письмом и направлением от учреждения, в котором выполнялась работа (в электронном виде).

Статья должна:

1. Соответствовать профилю журнала и отражать результаты теоретических и/или экспериментальных исследований авторов.

2. Проверку на оригинальность рукописи редакторы журнала будут осуществлять с применением системы «Антиплагиат». К публикации принимаются рукописи имеющие 70 и более процентов оригинальности.

3. Оформлена по нижеизложенным требованиям.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. В случае обнаружения одновременной подачи рукописи в несколько изданий опубликованная статья будет ретрагирована (отозвана из печати).

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСИ

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи необходимо использовать программу Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 пунктов. Размеры полей: сверху, снизу, слева, справа — 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

СТРУКТУРА РУКОПИСИ

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел.
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках.
3. Введение.
4. Материалы и методы (для оригинальных исследований).
5. Результаты (для оригинальных исследований).
6. Заключение.
7. Литература.
8. Рисунки и таблицы.
9. Дату поступления статьи в редакцию печатного издания.

1. Титульный раздел должен содержать:

- Название статьи — должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.
- Фамилию и инициалы автора (авторов) — при написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества.
- Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.
- Сведения об авторах — указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).
- Адрес для корреспонденции — приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.
- Благодарности — авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся ее авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.
- Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов — указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).
- Наличие/отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.
- Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в нее включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200–250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируется, объем его должен составлять не менее 100–150 слов.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и ее актуальность. Указывается

цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указывается ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «Материалы и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. Раздел «Заключение». Должны быть четко сформулированы выводы, и в сжатом виде отражены основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

7. Раздел «Литература» оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2]. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5–7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, за точность цитирования первоисточников.

8. Таблицы, иллюстрации и рисунки должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

- Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами.
- Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.
- По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.
- Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.
- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.
- Ответственность за качество публикации и ее содержание несет автор.
- Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации рукописей аспирантов, докторантов, соискателей.

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
«ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА» № 1 (47)
Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119
Подписано в печать _____ Формат 62x84 1/8
Бумага типографская № 2, компьютерный набор
Усл. печатных листов _____
Тираж _____ экз.
Заказ № _____
Издательство Витебского государственного медицинского университета
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27
ЛП № 02330/453 от 30.12.13.