

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2026
25 | 4

УМЖ

UMJ

Учредитель и издатель

Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Запись о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Дата выхода в свет 20.08.2026. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 15,88. Объем данных 11,8 Мб.

Редакция

Главный редактор

Ю. А. Семёнов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан
В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия
А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Е. С. Ворошилина, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения
Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия
А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан
А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия
Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, Алматы, Казахстан
О. П. Ковтун, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Екатеринбург, Россия
А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия
О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия
Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

А. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Н. С. Нуриева, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
М. В. Осиков, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, Челябинск, Россия
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Кунлин Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жияков, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, доц., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Литературный редактор

Н. Д. Сопилкина, бакалавр издательского дела, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

К. С. Савилова, бакалавр издательского дела, Екатеринбург, Россия

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Record EL No. FS 77 - 87080 (Э/И № ФЦ 77 - 87080) dated 22 April 2024.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

Yu. A. Semenov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, Lille, France

Editorial Board

S. T. Abdrakhmanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan

V. A. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

A. A. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

V. V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

A. A. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

E. A. Volokitina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Z. U. Gevorkyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia

E. Z. Golukhova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

D. Yu. Grebnev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

V. V. Darwin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia

A. T. Djurabekova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan

A. I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

O. M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

O. M. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia

N. V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

N. V. Isaeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia

E. L. Kazachkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

E. A. Kazachkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. K. Katarbaev, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan

O. P. Kovtun, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia

A. I. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

S. M. Kutepov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia

O. I. Letyaeva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

I. Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia

D. Z. Mamarasulova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
N. S. Nurieva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
M. V. Osikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Chelyabinsk, Russia
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Moskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhdina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Copy Editor

N. D. Sopilkina, Bachelor (Pub.), Ekaterinburg, Russia

Designer

K. S. Savilova, Bachelor (Pub.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

Татьяна Александровна Платонова, Михаил Семенович Скляр, Ксения Андреевна Коротких, Алена Максимовна Абакумова, Елена Александровна Карбовничая, Антон Шаяк Прогностические факторы поствакцинального иммунного ответа к вирусному гепатиту В у сотрудников медицинских организаций и перспективы оптимизации тактики иммунопрофилактики	7
Елена Андреевна Алоджани, Марина Георгиевна Позднякова, Анастасия Олеговна Шкода Эпидемиологические аспекты исходов клещевого энцефалита на территории Северо-Западного федерального округа	25
Арина Эдуардовна Евдокимова, Иван Сергеевич Рагинов, Халит Саубанович Хаертынов, Владимир Алексеевич Анохин, Амина Гаязовна Овчинникова Причины лимфопении у пациентов, умерших от COVID-19	35
Ольга Михайловна Оленькова, Ольга Петровна Ковтун, Алебай Усманович Сабитов Новая коронавирусная инфекция как фактор риска формирования отдаленных последствий болезни у детей	49
Александра Игоревна Гаева, Людмила Анатольевна Пестряева, Гузель Нуховна Чистякова, Ирина Ивановна Ремизова Исследование особенностей метаболической адаптации у недоношенных новорожденных с различными методами респираторной поддержки	67
Екатерина Валерьевна Тризно, Матвей Николаевич Тризно, Валерий Валерьевич Новочадов Иммуногистохимический анализ экспрессии TGF- β 1 в почках крыс на модели воздействия сероводорода и циклоспорина А	80
Галина Борисовна Мальгина, Виталий Федорович Нестеров, Наталья Викторовна Путилова Влияние гестационного сахарного диабета на течение и исходы беременности у пациенток с рубцом на матке	91
Алексей Игоревич Капралов, Ирина Юрьевна Маклакова, Дмитрий Юрьевич Гребнев, Владимир Викторович Базарный, Светлана Ивановна Кривенко Фукоксантин как геропротектор: данные эксперимента на мышах	108
Михаил Олегович Мурзин, Михаил Александрович Франк, Татьяна Анатольевна Обоскалова, Александр Викторович Замятин, Валерия Леонидовна Протопопова Нетравматический (спонтанный) разрыв мочевого пузыря через год после лапароскопической резекции по поводу инфильтративного эндометриоза	121
Анна Вячеславовна Захарова, Владислав Викторович Ковалёв, Дмитрий Олегович Осипчук Клинические особенности беременности, родов и послеродового периода у женщин с ВИЧ-инфекцией: анализ современных данных	133
Павел Анатольевич Шестерня, Арина Дмитриевна Чернова, Наталья Алексеевна Шнайдер МикроРНК как регуляторы экспрессии интерлейкина-6 у пациентов с ревматоидным артритом	151
Инна Вадимовна Лаврентьева, Ольга Валентиновна Прохорова, Наталья Маратовна Миляева, Татьяна Анатольевна Обоскалова Основы патофизиологии гипогонадотропной аменореи: обзор литературы	175

Contents

<i>Tatyana A. Platonova, Mikhail S. Sklyar, Ksenia A. Korotkikh, Alena M. Abakumova, Elena A. Karbovnichaya, Anton Shayuk</i> Predictive Factors of the Post-Vaccination Immune Response to Viral Hepatitis B in Medical Staff and Prospects for Optimizing Immunoprophylaxis Tactics.....	7
<i>Elena A. Alodzhants, Marina G. Pozdnyakova, Anastasia O. Shkoda</i> Epidemiological Aspects of Outcomes of Tick-Borne Encephalitis in the North-Western Federal District.....	25
<i>Arina E. Evdokimova, Ivan S. Raginov, Khalit. S. Khaertynov, Vladimir A. Anokhin, Amina G. Ovchinnikova</i> Causes of Lymphopenia in Patients Died from COVID-19	35
<i>Olga M. Olenkova, Olga P. Kovtun, Alebay U. Sabitov</i> New Coronavirus Infection as a Risk Factor for The Development of Long-Term Consequences of The Disease in Children	49
<i>Alexandra I. Gaeva, Lyudmila A. Pestryaeva, Guzel N. Chistyakova, Irina I. Remizova</i> Early Metabolic Adaptation in Preterm Infants Using Various Respiratory Support.....	67
<i>Ekaterina V. Trizno, Matvey N. Trizno, Valery V. Novochadov</i> Immunohistochemical Analysis of TGF- β 1 Expression in Rat Kidneys Using a Model of Hydrogen Sulfide and Cyclosporine A Exposure.....	80
<i>Galina B. Malgina, Vitalii F. Nesterov, Natalia V. Putilova</i> The Impact of Gestational Diabetes Mellitus on the Course and Outcomes of Pregnancy in Patients with a Uterine Scar.....	91
<i>Aleksej I. Kapralov, Irina Yu. Maklakova, Dmitriy Yu. Grebnev, Vladimir V. Bazarnyj, Svetlana I. Krivenko</i> Fucoxanthin as a Geroprotector: Experimental Data on Mice	108
<i>Mikhail O. Murzin, Mikhail A. Frank, Tatyana A. Oboskalova, Alexander V. Zamyatin, Valeria L. Protopopova</i> Non-traumatic (Spontaneous) Rupture of the Bladder One Year After Laparoscopic Resection for Infiltrating Endometriosis	121
<i>Anna V. Zakharova, Vladislav V. Kovalev, Dmitriy O. Osipchuk</i> Clinical Features of Pregnancy, Childbirth, and The Postpartum Period in Women with HIV Infection: An Analysis of Current Data.....	133
<i>Pavel A. Shesternya, Arina D. Chernova, Natalia A. Shnayder</i> MicroRNAs as Regulators of Interleukin-6 Expression in Patients with Rheumatoid Arthritis	151
<i>Inna V. Lavrentieva, Olga V. Prokhorova, Natalia M. Milyaeva, Tatyana A. Oboskalova</i> Pathophysiology Fundamentals Of Hypogonadotropic Amenorrhea: A Literature Review	175

УДК 616.36-002+616-097+616-084

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.7><https://elibrary.ru/HYGPTQ>

Прогностические факторы поствакцинального иммунного ответа к вирусному гепатиту В у сотрудников медицинских организаций и перспективы оптимизации тактики иммунопрофилактики

Татьяна Александровна Платонова^{1,2,3✉}, Михаил Семенович Скляр²,
Ксения Андреевна Коротких^{1,2}, Алена Максимовна Абакумова²,
Елена Александровна Карбовничая², Антон Шаюк²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия

³ Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

✉ fill.1990@inbox.ru

Аннотация

Введение. Сотрудники медицинских организаций являются профессиональной группой риска заражения гемоконтактными инфекциями, что требует постоянного совершенствования мер профилактики, в т. ч. оптимизации подходов к иммунопрофилактике вирусного гепатита В.

Материалы и методы. В 2024–2025 гг. проведен анализ прививочного анамнеза и данных серологического скрининга 1 380 работников медицинской организации на анти-НВs. Лабораторные исследования выполнены в клиничко-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» методом иммуноферментного анализа (тест-система «Векто НВsAg-антитела»).

Результаты. Доля лиц с концентрацией анти-НВs ≥ 10 мМЕ/мл составила 81,8 %. На основе модели бинарной логистической регрессии были установлены прогностические факторы, влияющие на концентрацию антител: возраст сотрудников, период, прошедший с момента последнего введения вакцины, и количество введенных доз вакцины ($p < 0,001$). Для модифицируемых факторов риска линейная регрессионная модель позволила выявить, что концентрация анти-НВs снижалась на 10,992 мМЕ/мл с каждым последующим от иммунизации годом ($p < 0,001$) и увеличивалась на 59,757 мМЕ/мл с каждой дополнительной введенной дозой вакцины ($p < 0,001$). Среди построенных ROC-кривых прогностической ценностью обладала модель для количества введенных доз вакцины с пороговым значением в точке отсечения — 4 ($AUC = 0,745 \pm 0,018$; 95 % ДИ: 0,709–0,781; чувствительность — 83,2 %; специфичность — 57,0 %; $p < 0,001$).

Заключение. Проведенное исследование позволило определить прогностические факторы, влияющие на поствакцинальный иммунитет к вирусному гепатиту В у медицинских работников, что обосновывает необходимость дальнейших исследований для разработки оптимальной стратегии бустерной иммунизации с учетом комплексного анализа гуморального и клеточного иммунного ответа, клиничко-анамнестических данных и общесоматического статуса персонала.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, поствакцинальный иммунитет, антитела, анти-НВs, прогностические факторы, медицинские работники, тактика вакцинации, перспективы оптимизации

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы Уральского государственного медицинского университета «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в медицинских организациях: факторы риска, инфекционный контроль и инструменты управления эпидемическим процессом» (№ АААА-А18-118022790023-5), научной программы Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» «Комплексный подход к управлению рисками гемоконтактных инфекций у сотрудников ме-

дицинских организаций», научно-исследовательских работ Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора «Совершенствование эпидемиологического мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вирусной и бактериальной этиологии в Уральском и Сибирском федеральных округах с позиций геномного эпидемиологического надзора» (№ 126021116957-7), «Оценка распространенности оккультной формы гепатита В в отдельных группах населения» (№ 126021116958-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» (протокол № 14э от 7 декабря 2023 г.); проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. От сотрудников медицинской организации, принявших участие в исследовании, получено информированное добровольное согласие.

Для цитирования: Прогностические факторы поствакцинального иммунного ответа к вирусному гепатиту В у сотрудников медицинских организаций и перспективы оптимизации тактики иммунопрофилактики / Т. А. Платонова, М. С. Скляр, К. А. Коротких [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 7–24. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/HYGPTQ>.

Predictive Factors of the Post-Vaccination Immune Response to Viral Hepatitis B in Medical Staff and Prospects for Optimizing Immunoprophylaxis Tactics

Tatyana A. Platonova^{1,2,3✉}, Mikhail S. Sklyar², Ksenia A. Korotkikh^{1,2}, Alena M. Abakumova², Elena A. Karbovnichaya², Anton Shayuk²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² European Medical Center “UMMC-Health”, Ekaterinburg, Russia

³ Federal Research Institute of Viral Infections “Virom” of Rosпотребнадзор, Ekaterinburg, Russia

✉ fill.1990@inbox.ru

Abstract

Introduction. Employees of medical organizations are a professional risk group for contracting bloodborne infections, which requires constant improvement of preventive measures, including optimization of approaches to the immunoprophylaxis of viral hepatitis B.

Materials and methods. In 2024–2025, the vaccination history and serological screening data of 1,380 medical organization employees for anti-HBs were analyzed. Laboratory tests were performed in the clinical and diagnostic laboratory of the UMMC-Health using enzyme immunoassay (the Vecto HBsAg-antibodies test system).

Results. The proportion of people with anti-HBs ≥ 10 mIU/ml was 81.8 %. In binary logistic regression, prognostic factors affecting antibody concentrations were established: the age of employees, the period since the last vaccine was administered, and the number of vaccine doses ($p < 0.001$). For modifiable factors, the linear regression model found that the concentration of anti-HBs decreased by 10.992 mIU/ml each year after immunization ($p < 0.001$) and increased by 59.757 mIU/ml with each additional vaccine ($p < 0.001$). Among the ROC curves, the model for the number of vaccines with a threshold value at the cut-off point was 4 (AUC = 0.745 ± 0.018 ; 95 % CI: 0.709–0.781; sensitivity — 83.2 %; specificity — 57.0 %; $p < 0.001$).

Conclusion. The study made it possible to determine the prognostic factors affecting post-vaccination immunity to hepatitis B virus in medical workers, which justifies the need for further research to develop an optimal booster immunization strategy, taking into account a comprehensive analysis of the humoral and cellular immune response, clinical and anamnestic data and the general somatic status of staff.

Keywords: viral hepatitis B, post-vaccination immunity, antibodies, anti-HBs, prognostic factors, medical professionals, vaccination tactics, optimization prospects

Funding. The study was carried out within the framework of the research work of the Ural State Medical University “Infections Related to the Provision of Medical Care in Medical Organizations: Risk Factors, Infection Con-

trol and Tools for Managing the Epidemic Process” (No. AAAA-A18-118022790023-5), the scientific program of European Medical Center “UMMC-Health” “An Integrated Approach to Risk Management of Hemocontact Infections Among Medical Personnel”, scientific research works of the Federal Research Institute of Viral Infections “Virom” of Rospotrebnadzor “Improving Epidemiological Monitoring of Healthcare-Associated Infections of Viral and Bacterial Etiology in the Ural and Siberian Federal Districts from the Standpoint of Genomic Epidemiological Surveillance” (No. 126021116957-7), “Assessment of the Prevalence of the Occult form of Hepatitis B in Certain Population Groups” (No. 126021116958-4).

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of European Medical Center “UMMC-Health” (Protocol No. 14e dated 7 December 2023); was conducted in accordance with these standards as outlined in the Declaration of Helsinki. Informed voluntary consent was obtained from the staff of the medical organization who participated in the study.

For citation: Platonova TA, Sklyar MS, Korotkikh KA, Abakumova AM, Karbovnichaya EA, Shayuk A. Predictive factors of the post-vaccination immune response to viral hepatitis B in medical staff and prospects for optimizing immunoprophylaxis tactics. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):7–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/HYGPTQ>.

© Платонова Т. А., Скляр М. С., Коротких К. А., Абакумова А. М., Карбовнича Е. А., Шаяук А., 2026

© Platonova T. A., Sklyar M. S., Korotkikh K. A., Abakumova A. M., Karbovnichaya E. A., Shayuk A., 2026

Введение

Гемоконтактные инфекции по-прежнему представляют серьезную проблему для здравоохранения всего мира, несмотря на прогресс в области их диагностики, лечения и профилактики. Высокая заболеваемость, потенциально тяжелые клинические исходы, экономическая и социальная значимость гемоконтактных инфекций, таких как парентеральные вирусные гепатиты, а также инфекция вируса иммунодефицита человека, подтверждают необходимость постоянного совершенствования стратегий борьбы с такими заболеваниями¹ [1–6].

Сотрудники медицинских организаций (МО), в силу специфики своей профессиональной деятельности, относятся к группе высокого риска заражения гемоконтактными инфекциями. Постоянный контакт с кровью и другими биологическими жидкостями пациентов, проведение инвазивных манипуляций и вмешательств, а также риск аварийных ситуаций повышают вероятность инфицирования медицинских работников (МР). Защита здоровья и обеспечение биобезопасности МР являются одной из приоритетных задач современной системы здравоохранения [7, 8].

В связи с этим особую актуальность приобретает разработка и внедрение новых, более эффективных комплексных подходов к обеспечению безопасности сотрудников. Эти методы должны сочетать в себе меры специфической (вакцинация против вирусного гепатита В) и неспецифической (соблюдение правил инфекционной безопасности, стандартизация, использование средств индивидуальной защиты, надлежащая медицинская практика и др.) профилактики [7, 8].

Система вакцинопрофилактики вирусного гепатита В (ВГВ) в России формировалась поэтапно на протяжении многих лет. Она начала реализовываться с конца 1980-х — нача-

¹ Новоселова А. А., Полянина А. В. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях: аналитический обзор. Нижний Новгород: ННИИЭМ им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2024. 59 с. URL: <https://clck.ru/kkfZJ> (дата обращения: 02.03.2026).

ла 1990-х гг.¹, охватывая различные возрастные и социальные группы населения: сначала вакцинация групп риска (МР, дети домов ребенка и интернатов, новорожденные, родившиеся от матерей-носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (*англ.* hepatitis B surface antigen, HBsAg, и др.)), с 1997 г.² — всех новорожденных детей, с 2001 г.³ — 13-летних подростков. В некоторых регионах вакцинация отдельных категорий и профессиональных групп стартовала несколько раньше, чем в целом по стране. Массовая иммунизация населения против ВГВ началась в 2006 г. в рамках национального проекта «Здоровье»⁴.

В соответствии с ранее действовавшими нормативно-методическими документами, основной схемой для защиты МР от ВГВ была их плановая ревакцинация каждые 5 лет путем введения одной бустерной дозы. Обследование привитых МР на наличие защитного уровня антител к HBsAg рекомендовалось также с 5-летним интервалом, затем ежегодно при отсутствии ревакцинации⁵.

Актуальная нормативная база регламентирует ежегодное определение концентрации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (*англ.* antibodies to hepatitis B surface antigen, Anti-HBs) у всех МР и введение одной дополнительной дозы вакцины в случае выявления отрицательного результата (менее 10 мМЕ/мл)⁶.

Однако эффективность различных схем вакцинации и необходимость проведения регулярного мониторинга поствакцинального иммунитета до конца не изучены и требуют дальнейшего анализа. Важными являются оценка результатов длительного наблюдения за вакцинированными МР, определение динамики концентрации анти-HBs, выявление факторов, влияющих на длительность и напряженность поствакцинального иммунитета, а также разработка научно обоснованных рекомендаций по совершенствованию схем вакцинации и ревакцинации для обеспечения надежной защиты МР в условиях сохраняющихся биологических рисков.

Цель исследования — на основе анализа поствакцинального иммунного ответа к ВГВ у сотрудников МО выявить прогностические факторы и определить перспективные направления исследований для оптимизации тактики иммунопрофилактики.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» в 2024–2025 гг. В первичную выборку включено 1 436 сотрудников МО. Данные о вакцинации

¹ О введении профилактических прививок против гепатита В : приказ М-ва здравоохранения и мед. пром-сти РФ и Гос. ком. санитар.-эпидемиол. надзора РФ от 3 июня 1996 г. № 226/79. URL: <https://clck.su/gySUU> (дата обращения: 02.03.2026).

² О календаре профилактических прививок : приказ М-ва здравоохранения РФ от 18 декабря 1997 г. № 375. URL: <https://clck.su/ShACq> (дата обращения: 02.03.2026).

³ О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям : приказ М-ва здравоохранения РФ от 27 июня 2001 г. № 229. URL: <https://clck.su/Vpfbc> (дата обращения: 02.03.2026).

⁴ Романенко В. В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта РФ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2012. 57 с. EDN: <https://elibrary.ru/QIEGYL>.

⁵ Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» : постановление Глав. гос. санитар. врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58. URL: <https://clck.su/Jqkka> (дата обращения: 02.03.2026) ; МУ 3.1.2792-10. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В. URL: <https://clck.su/LOYMV> (дата обращения: 02.03.2026).

⁶ Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» : постановление Глав. гос. санитар. врача РФ от 28 янв. 2021 г. № 4. URL: <https://clck.su/uuzgc> (дата обращения: 02.03.2026).

участников исследования получены из сертификатов профилактических прививок и медицинской информационной системы МО. Ввиду отсутствия документированных данных об иммунизации из исследования было исключено 56 человек, итоговая выборка составила 1 380.

В гендерной структуре сотрудников основную часть составили женщины — 1 192/1 380 (86,4%). По возрастам наиболее многочисленной была группа от 40 до 49 лет — 371/1 380 (26,9%). Следующей по численности стала категория от 30 до 39 лет — 338/1 380 (24,5%), далее 50–59 лет — 279/1 380 (20,2%). Специалистов до 29 лет было 292/1 380 (21,2%), тогда как сотрудников старше 60 лет — 100/1 380 (7,2%).

При анализе по профессиональным категориям численность среднего медицинского персонала составила 408/1 380 (29,6%), врачей — 379/1 380 (27,5%), младшего медицинского персонала — 65/1 380 (4,7%), немедицинского персонала (специалисты службы поддержки пациентов, хозяйственного и технического отделов) — 436/1 380 (31,6%), административно-управленческого персонала — 92/1 380 (6,7%).

Анализ прививочного анамнеза показал, что работников с периодом, прошедшим с момента последней иммунизации, менее 1 года было 265/1 380 (19,2%). У большинства сотрудников интервал от последней вакцинации составил 1–2 года — 463/1 380 (33,6%). Существенная доля была привита в период от 3 до 5 лет назад — 367/1 380 (26,6%), 6–7 лет — 106/1 380 (7,7%), 8–10 лет — 78/1 380 (5,7%). Для 36/1 380 (2,6%), 32/1 380 (2,3%) и 33/1 380 (2,4%) участников время от момента последней вакцинации составляло 11–15, 16–19 и 20 лет соответственно.

Среди участников исследования 35/1 380 (2,5%) человек получили одну, 85/1 380 (6,2%) — две, 213/1 380 (15,4%) — три, 465/1 380 (33,7%) — четыре, 237/1 380 (17,2%) — пять, 223/1 380 (16,2%) — шесть, 107/1 380 (7,8%) — семь, 15/1 380 (1,1%) — восемь доз вакцины.

Характеристика персонала по схемам вакцинации представлена в таблице.

Таблица

Характеристика участников исследования по схемам вакцинации

Схемы вакцинации	Абс.	%
Неполный ВК	75	5,4
Неполный ВК + 1 БД	55	4,0
Неполный ВК + 2 БД	17	1,2
Неполный ВК + 3 БД	12	0,9
Полный ВК	194	14,1
Полный ВК + 1 БД	449	32,5
Полный ВК + 2 БД	233	16,9
Полный ВК + 3 БД	223	16,2
Полный ВК + 4 БД	107	7,8
Полный ВК + 5 БД	15	1,1
Итого	1 380	100

Примечание: ВК — вакцинальный комплекс; БД — бустерная доза вакцины.

Среди вакцин, применяемых для иммунизации обследованных сотрудников, были зарегистрированы как отечественные препараты: «Регевак В» (АО «Биннофарм», Россия), вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, «Бубо-М» (ЗАО НПК «Комбиотех», Россия), так и импортные — «Энджерикс В» (англ. SmithKline Beecham Biologicals, Бельгия), Эувакс В (англ. LG Chem Ltd., Pvt. Ltd., Южная Корея), Шанвак-В (англ. Shantha Biotechnics, Индия), «Эбербиовак

HBs» (*англ.* National Center for Biological Products, Куба), вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК) (*англ.* Serum Institute of India Pvt, Ltd., Индия). В связи с широким перечнем применяемых препаратов дифференцированного анализа по конкретным вакцинам не проводилось.

Серологический скрининг сотрудников МО на анти-HBs выполнен в клинико-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье» методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «Векто HBsAg-антитела» (АО «Вектор-Бест»). Под серопротекцией понимали наличие протективного уровня антител в сыворотке крови ≥ 10 мМЕ/мл¹.

Исследование проводили с применением эпидемиологических, иммунологических и статистических методов. Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений и доли (%). Статистическую значимость их различий оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона (порог значимости $p \leq 0,05$). Для комплексной оценки нескольких параметров были построены многофакторные прогностические модели с использованием метода бинарной логистической регрессии с отбором факторов посредством пошагового исключения. При выборе оптимальной модели учитывали статистическую значимость ($p \leq 0,05$) и уровень чувствительности и специфичности. Оптимальное пороговое значение (cut-off) логистической функции Р определяли на основании ROC-анализа². Помимо этого, был проведен корреляционно-регрессионный анализ зависимости концентрации анти-HBs от периода, прошедшего с момента последней вакцинации, и количества введенных доз вакцины. Для оценки связи между различными количественными параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Дополнительно для определения пороговых значений прогностических факторов были построены ROC-кривые и проведен расчет площади под ROC-кривой (*англ.* area under the curve, AUC) с 95 % ДИ. Статистическая обработка данных проведена в программных продуктах: Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и SPSS Statistics v. 26 (International Business Machines, США).

Результаты

Основная часть сотрудников (1129/1380 или 81,8 %) имела защитный уровень антител, в т. ч. у 321/1129 чел. (28,4 %) концентрация анти-HBs составила от 10 до 100, у 506/1129 (44,8 %) — 101–500, у 266/1129 (23,6 %) — 501–1000 и у 36/1129 (3,2 %) — более 1000 мМЕ/мл.

Гендерная принадлежность не оказывала статистически значимого влияния на формирование поствакцинального иммунитета к ВГВ (женщины — 981/1192 или 82,3 %, мужчины — 148/188 или 78,7 %; $\chi^2 = 1,395$, $p = 0,238$).

Результаты исследования демонстрировали возрастную динамику в частоте выявления серопротекции. Более высокие значения имели место у возрастных категорий 30–39 лет (303/338 или 89,6 %) и 20–29 лет (252/292 или 86,3 %). Далее с увеличением возраста наблюдалось постепенное снижение доли лиц с положительным результатом ИФА: в группе 40–49 лет (314/371 или 84,6 %); в группе 50–59 лет (200/279 или 71,7 %); среди лиц старше 60 лет (60/100 или 60,0 %).

Доля лиц с защитным уровнем анти-HBs варьировала в зависимости от профессиональной принадлежности: средний медицинский персонал — 370/408 или 90,7 %, врачи —

¹ Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 ...URL: <https://clck.ru/uuzgc> (дата обращения: 02.03.2026) ; Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного качественного и количественного определения антител к HBs-антигену вируса гепатита В в сыворотке (плазме) крови «Векто HBsAg-антитела» (АО «Вектор-Бест»).

² ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic).

330/379 или 87,1 %, административно-управленческий — 69/92 или 75,0 % и немедицинский персонал — 315/436 или 72,2 %. Минимальная частота выявления серопозитивных лиц наблюдалась среди младшего медицинского персонала (45/65 или 69,2 %).

Проведенный анализ прививочного анамнеза сотрудников демонстрировал снижение доли лиц с серопротекцией по мере увеличения временного интервала с момента последнего введения вакцины (рис. 1). Увеличение количества полученных доз вакцины было ассоциировано с более высокой частотой обнаружения антител (рис. 2), также важным фактором являлось наличие в анамнезе полного курса вакцинации в совокупности с последующими бустерными дозами (рис. 3).

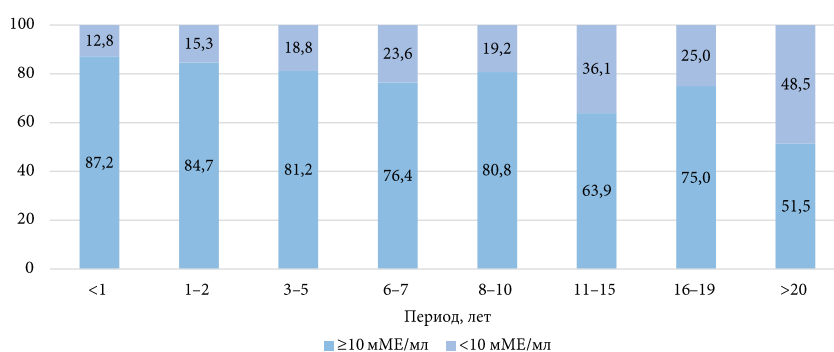


Рис. 1. Концентрация анти-НВs в зависимости от периода, прошедшего с момента последнего введения вакцины, %

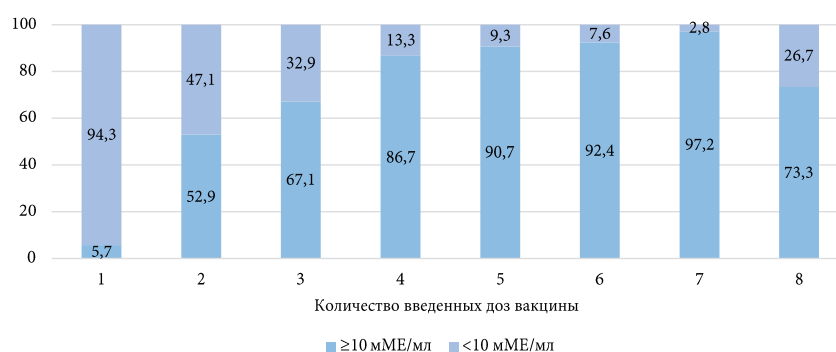


Рис. 2. Концентрация анти-НВs в зависимости от количества введенных доз вакцины, %

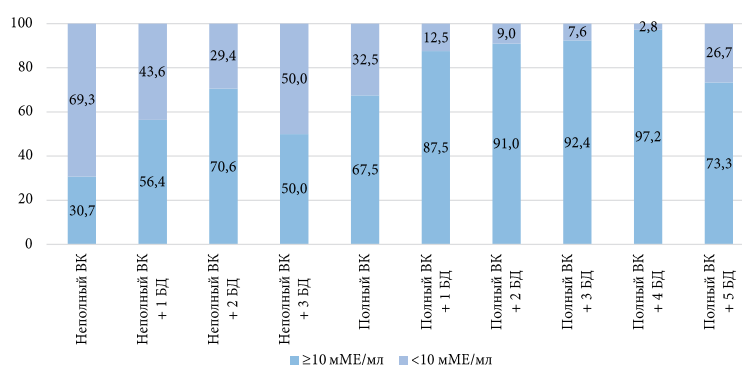


Рис. 3. Концентрация анти-НВs в зависимости от схемы вакцинации, %

Для комплексной оценки детерминант, влияющих на результат ИФА, с использованием метода бинарной логистической регрессии была построена многофакторная прогностическая модель.

На 4 шаге получена следующая регрессионная функция:

$$P = 1/(1 + e^{-z}) \cdot 100 \%,$$

$$z = 1,068 - 0,051 \cdot X_1 - 0,053 \cdot X_2 + 0,711 \cdot X_3,$$

где P — вероятность положительного результата ИФА (%); X_1 — возраст сотрудников (полных лет); X_2 — период, прошедший с момента последнего введения вакцины (лет); X_3 — количество введенных доз вакцины.

Пороговое значение логистической функции P было определено на основании анализа ROC-кривой (рис. 4).

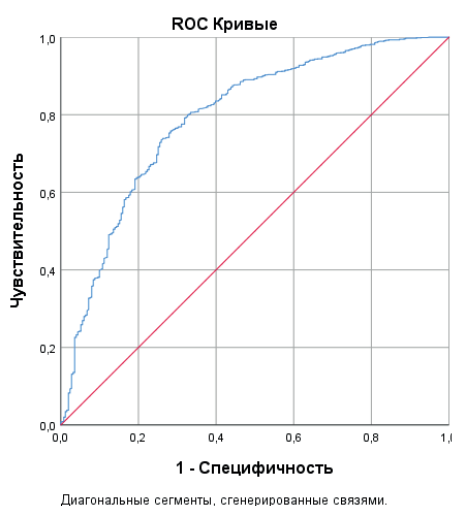


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности положительного результата ИФА от значений логистической функции P

Полученная ROC-кривая характеризовалась $AUC = 0,793 \pm 0,016$ (95 % ДИ: 0,760–0,825), $p < 0,001$. Значение функции P в точке cut-off равно 0,820, т.е. значения функции, равные или превышающие 82,0 %, соответствовали прогнозу положительного результата анализа анти-HBs. Чувствительность модели при выбранном пороговом значении составила 73,9 %, специфичность — 73,7 %. Общая диагностическая значимость — 73,8 %.

Далее с использованием технологий корреляционно-регрессионного и ROC-анализа были изучены модифицируемые факторы, которыми можно управлять при организации иммунопрофилактики сотрудников: период, прошедший с момента последней иммунизации, и количество введенных доз вакцины.

Корреляционно-регрессионная зависимость концентрации анти-HBs от периода, прошедшего с момента последнего введения вакцины, описывалась уравнением:

$$Y = 356,625 - 10,992 \cdot X,$$

где Y — концентрация анти-HBs (мМЕ/мл); X — период, прошедший с момента последнего введения вакцины (лет).

Установлена статистически значимая ($p < 0,001$) обратная корреляционная связь. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $-0,149$ (95 % ДИ: $-0,201$; $-0,092$; $p < 0,001$),

что свидетельствовало о слабой тесноте связи по шкале Чеддока. При увеличении периода, прошедшего с момента последней иммунизации, на 1 год, следует ожидать снижение концентрации анти-НВs на 10,992 мМЕ/мл (рис. 5).

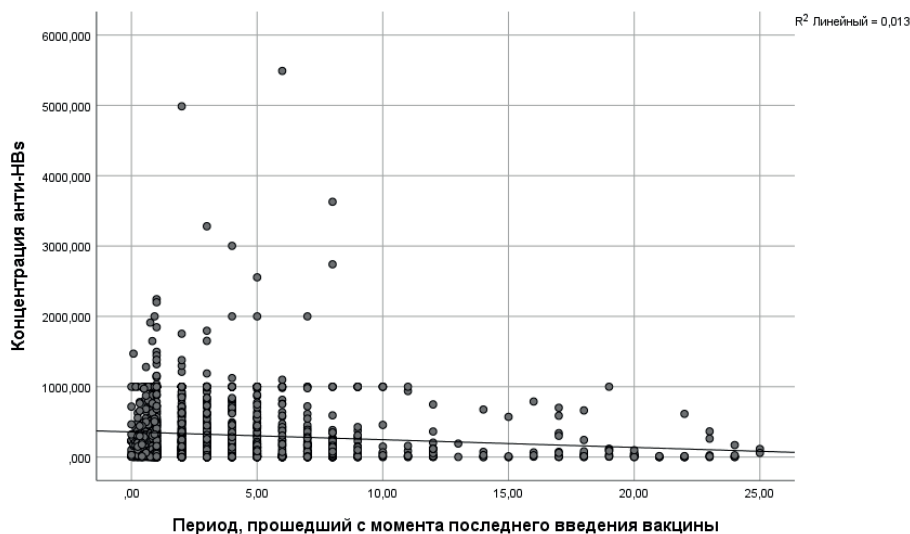


Рис. 5. Зависимость концентрации анти-НВs от периода, прошедшего с момента последнего введения вакцины

В ROC-анализе было определено пороговое значение для данного фактора — 3 года. Площадь под ROC-кривой составила $(0,584 \pm 0,020)$ (95 % ДИ: 0,543–0,624), $p < 0,001$ (рис. 6). Однако чувствительность и специфичность метода составили 55,2 % и 58,2 % соответственно, что не позволило использовать эти данные, поскольку полученное распределение близко к стохастическому.

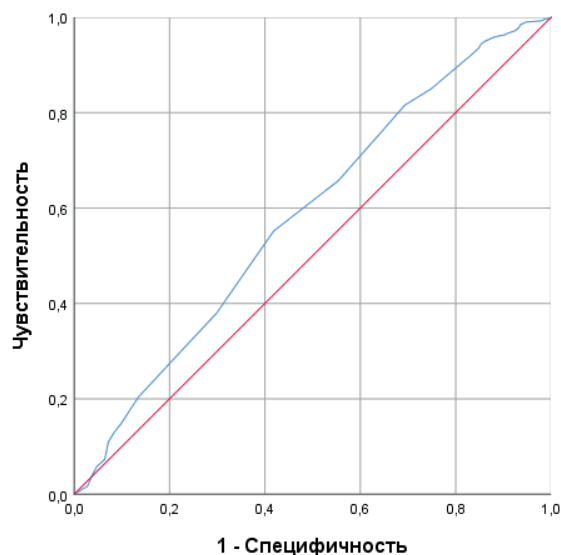


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности положительного результата ИФА от интервала, прошедшего с момента последней вакцинации

Корреляционно-регрессионная зависимость концентрации анти-HBs от количества введенных доз вакцины, описывалась уравнением:

$$Y = 50,174 + 59,757 \cdot X,$$

где Y — концентрация анти-HBs (мМЕ/мл), X — количество введенных доз вакцины.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,001$) прямая корреляционная связь. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,351 (95 % ДИ: 0,299–0,395; $p < 0,001$), что соответствовало умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. При введении каждой дополнительной дозы вакцины следует ожидать повышение концентрации анти-HBs на 59,757 мМЕ/мл (рис. 7).

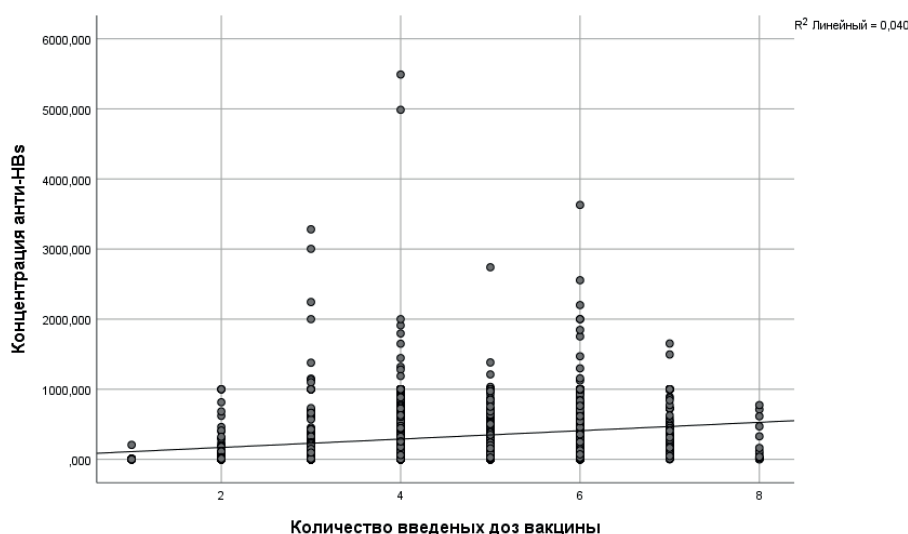


Рис. 7. Зависимость концентрации анти-HBs от количества введенных доз вакцины

В ROC-анализе было определено пороговое значение для данного фактора — 4 дозы вакцины. Площадь под ROC-кривой достигла значения $(0,745 \pm 0,018)$ (95 % ДИ: 0,709–0,781), $p < 0,001$ (рис. 8). Чувствительность метода составила 83,2 %, специфичность — 57,0 %.

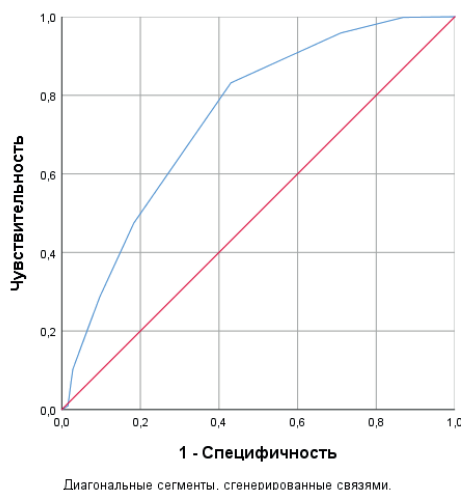


Рис. 8. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности положительного результата ИФА от количества введенных доз вакцины

Обсуждение

Проведенное исследование поствакцинального иммунного ответа к ВГВ у сотрудников медицинского центра позволило определить ключевые закономерности и выявить проблемы поддержания протективного уровня антител. Полученная картина в основном согласуется с данными литературы, однако отмечены различия в количестве серонегативных лиц. В нашем исследовании их доля составила 18,2 %. Сравнительный анализ с данными других авторов показал вариабельность этого показателя от 15,4 % до 48,3 % [9–15].

В выполненном исследовании были проанализированы различные факторы, которые могли оказывать влияние на иммунный ответ после вакцинации: гендерная, возрастная, профессиональная характеристика сотрудников (немодифицируемые факторы) и применяемые схемы иммунопрофилактики ВГВ (модифицируемые факторы).

Гендерная характеристика персонала не влияла на формирование и продолжительность сохранения анти-НВs ($\chi^2 = 1,395$; $p = 0,238$). При этом в ряде исследований приводятся данные о том, что пол может быть фактором, ассоциированным с различным поствакцинальным иммунным ответом [15–18]. Сопоставить результаты нашего исследования и исследования других авторов в части влияния гендерной характеристики не представляется возможным в связи с различным дизайном работ.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что возраст работников МО является статистически значимым предиктором серопротекции после вакцинации. Максимальные показатели серопозитивности были в группах сотрудников от 20 до 39 лет (86,3–89,6 %), их значимое снижение до 71,7 % происходило в возрасте 50–59 лет и далее до 60,0 % среди лиц старше 60 лет. Полученные результаты согласуются с исследованиями А. А. Корневой и др., Мамкеевым Э. Х. и др., Шульгиной Н. И. и Стасенко В. Л. [13, 14, 19].

Определенным ограничением нашей работы было отсутствие оценки общесоматического статуса участников и учета сопутствующих заболеваний, которые, как показано в современных публикациях, могли существенно влиять на поствакцинальный иммунный ответ к ВГВ [20, 21]. В частности, исследование С. Б. Васич и др. (сербск. S. B. Vasić et al) [21], проведенное среди 200 МР в Сербии, выявило статистически значимую ассоциацию между низким уровнем анти-НВs и наличием аутоиммунных заболеваний ($p = 0,000$) или онкологической патологии ($p = 0,015$). В нашей работе подобные параметры не анализировались, что могло привести к неполной оценке влияния коморбидных состояний на формирование иммунитета и ограничить возможность выявления всех значимых предикторов.

При анализе по профессиональным группам было установлено, что удельный вес врачей — 87,1 %; средних МР — 90,7 % с протективным уровнем антител был статистически значимо выше по сравнению с немедицинским персоналом в этом учреждении (72,2–75,0 %) и младшим медицинским персоналом (69,2 %). Вероятно, это объясняется ранее применявшимися для разных категорий сотрудников схемами вакцинопрофилактики, а именно: обязательной плановой ревакцинацией с пятилетним интервалом всего медицинского персонала. Относительно младшего медицинского персонала следует отметить, что на такие должности часто принимали лиц, ранее не работавших в МО и, соответственно, не подлежащих ревакцинации каждые 5 лет. Однако сопоставить полученные данные с результатами других исследований не представилось возможным ввиду отсутствия аналогичных работ в открытой печати. Большая часть из опубликованных работ посвящена анализу поствакцинального иммунитета в категории МР. При этом обращает на себя внимание тот факт, что выявленная в настоящем исследовании частота серопротекции в группе МР превышает

таковую в публикациях других авторов. В частности, в работе А. А. Корневой и др. [22] этот показатель составил 67,6 % и 66,4 % среди врачей и средних МР соответственно.

Результаты проведенного исследования подтвердили представленную в литературе обратную связь между сроком, прошедшим с момента последней вакцинации, и протективным уровнем антител. Н. А. Магомедовой и др. [23] было выявлено, что доля лиц с анти-HBs ≥ 10 мМЕ/мл снижалась до 58,1 % через 5 лет и до 50,5 % — через 6 и более лет после иммунизации. Схожую тенденцию отмечали В. А. Минаева и А. А. Голубкова [24]. В исследовании А. А. Корневой и др. [25] установлено, что среди привитых в течение последних 5 лет доля лиц без протективного уровня анти-HBs составляла 17,4 %, а среди вакцинированных 11–15 лет назад — 23,8 %.

Результаты построения регрессионной модели в нашем исследовании указывали на ежегодное снижение концентрации анти-HBs в среднем на 10,992 мМЕ/мл по мере увеличения количества лет, прошедших с момента иммунизации. Эта закономерность находит подтверждение в работах других авторов. Например, Р. Г. Тураевым и др. [26] была описана статистически значимая обратная корреляция, при которой увеличение времени после завершения курса вакцинации на один год ассоциировалось со снижением уровня анти-HBs на 17,45 МЕ/л.

Данные, представленные Е. В. Эсауленко и др. [27], свидетельствовали о том, что стойкий иммунитет к ВГВ формируется при вакцинации в раннем детском возрасте (первые 3 года жизни). При соблюдении схемы 0–1–6 высокий титр антител сохранялся более 20 лет, тогда как ее нарушение снижало напряженность иммунитета. В публикации М. А. Лопатухиной и др. [28] было показано, что через 30 лет после вакцинации, проведенной в период новорожденности, протективный уровень антител сохранялся у 48,6 % участников. К аналогичным выводам пришли авторы систематического обзора и метаанализа, охватившего 12 зарубежных исследований [29].

В работе С. Бини и др. (англ. C. Bini et al.) [30] было показано, что у 30,8 % МР и студентов-медиков в Италии не были обнаружены специфические антитела через 11–23 года после иммунизации. При этом доля лиц с титром анти-HBs < 10 мМЕ/мл была значительно выше среди иммунизированных в первый год жизни, чем у тех, кто вакцинирован в возрасте 12 лет (51,1 % и 12,2 % соответственно; $p < 0,001$).

Аналогичные данные представлены в работе Г. Дини и др. (англ. G. Dini et al.) [31], проведенной среди 717 студентов медицинских вузов, иммунизированных против ВГВ в младенческом или подростковом возрасте. У 29,3 % участников не были обнаружены защитные уровни антител. Кроме того, более высокая распространенность лиц с анти-HBs < 10 мМЕ/мл имела место среди людей, вакцинированных в младенческом возрасте, по сравнению с теми, кто получил иммунизацию в подростковом возрасте ($p < 0,001$).

Полученные количественные закономерности создают доказательную базу для перехода от унифицированных схем к дифференцированной тактике иммунопрофилактики. При этом достаточно дискуссионным является вопрос о необходимости и целесообразности бустерной иммунизации против ВГВ. Анализ серии исследований продемонстрировал положительную позицию авторов в пользу введения бустерных доз вакцины [25, 27, 30–32]. В противоположность этому, ряд авторов указывал на то, что долговременный поствакцинальный иммунитет против ВГВ обеспечивается не столько постоянно высокими уровнями антител, сколько сохранением иммунной памяти [16, 33, 34]. Как отмечали Ж. Е. Банатвала и П. Ван Дамм (англ. J. E. Banatvala et P. Van Damme) в своей работе [33], это подтвержда-

ется рекомендациями Европейского консенсуса, согласно которым ревакцинация лиц, завершивших полный курс вакцинации, не требуется даже при снижении уровня анти-НВs ниже протективного. Такой же позиции придерживаются А. Р. Занетти (*англ.* A. R. Zanetti et al) и др. [34]: несмотря на то, что через 10 и более лет после первичной иммунизации защитный уровень антител сохранялся у 64 % привитых в младенчестве и у 89 % в подростковом возрасте, введение бустерной дозы приводило к серопротекции у большинства участников (97 % и 96 % соответственно). Эти результаты позволили авторам сделать вывод об отсутствии необходимости в плановой ревакцинации для поддержания долгосрочной защиты.

Результаты проведенного нами анализа формируют предикторную модель, которая в перспективе может лечь в основу индивидуализированной тактики вакцинации МР на основе контроля поствакцинального иммунитета. При этом в некоторых исследованиях отмечалось, что оценка только уровня анти-НВs не является исчерпывающей. Для полноценного анализа иммунного статуса в отношении ВГВ целесообразно дополнять ее определением специфических антител к ядерному антигену (анти-НВcore) [10, 11, 28, 34–37]. Важно подчеркнуть, что комплексная оценка поствакцинального иммунитета к ВГВ должна включать не только гуморальное (анти-НВs, анти-НВcore), но и клеточное звено иммунного ответа. Однако на сегодняшний день исследований, посвященных данному вопросу, имеется недостаточно.

В частности, одно из исследований [38] показало, что у всех 15 участников, утративших протективный уровень анти-НВs через 4–8 лет после вакцинации, при постановке реакции иммуноферментного пятна (*англ.* enzyme-linked immunospot, ELISPOT) выявлен специфический Т-клеточный иммунитет. Полученные данные подчеркивают, что клеточная иммунная память является критически важным компонентом долгосрочного иммунитета, сохраняющимся даже при отсутствии определяемого гуморального ответа.

Публикация А. А. Гражданцевой и др. [39], в которой одновременно оценивались гуморальный (ИФА) и клеточный (ELISPOT) иммунный ответ через 5 лет после завершённой вакцинации, показала диссоциацию этих звеньев. Защитный уровень антител был выявлен у 60 %, в то время как специфический клеточный иммунитет сохранился у 58 % МР. Ключевым результатом являлось то, что среди лиц с уровнем анти-НВs ниже протективного положительный клеточный ответ регистрировали в 72 % случаев. Таким образом, доля МР, имевших хотя бы один положительный маркер иммунной защиты (гуморальный или клеточный), достигала 89 %, что существенно превышало оценку, основанную исключительно на определении антител.

В исследовании С. Й. Лу и др. (*англ.* S. Y. Lu et al.) [40] был проведен анализ клеточного иммунного ответа у 92 серонегативных по анти-НВs и анти-НВcore участников через 4 недели после введения бустерной дозы вакцины против ВГВ. Авторы установили, что у большинства обследованных (72,8 %) сохранялись Т-клетки памяти, продуцирующие гамма-интерферон и интерлейкин-5 в ответ на стимуляцию специфическим антигеном.

Согласно данным Дж. К. Валац и др. (*англ.* J. C. Valats et al.) [41], полученным при обследовании методом ELISPOT 10 вакцинированных сотрудников МО без серопротекции по анти-НВs и анти-НВcore, было определено наличие В-клеток памяти, что подтверждает значимость клеточного иммунитета и необходимость комплексной оценки различных показателей поствакцинального иммунного ответа с целью оптимизации тактики вакцинопрофилактики ВГВ в профессиональной категории МР.

Заключение

На основании многофакторного регрессионного моделирования установлено, что возраст сотрудника, интервал от последней иммунизации и общее количество введенных доз вакцины являются статистически значимыми предикторами сохранения протективного уровня анти-НВs у работников МО. Выявлена закономерная динамика гуморального ответа: снижение концентрации антител в среднем на 10,99 мМЕ/мл ежегодно и повышение на 59,76 мМЕ/мл после введения каждой дополнительной дозы, при этом пороговое значение в 4 введенные дозы демонстрирует наибольшую прогностическую ценность ($AUC = 0,745$) для обеспечения серопротекции, что позволяет рассматривать этот порог как ориентир при планировании ревакцинации МР с высоким профессиональным риском. Полученные данные свидетельствуют о том, что унифицированные подходы к мониторингу и ревакцинации, регламентированные действующей нормативной базой, могут требовать дифференциации с учетом индивидуального прививочного анамнеза и возрастных особенностей персонала.

Поскольку настоящее исследование ограничено оценкой исключительно гуморального звена иммунитета (анти-НВs), формирование окончательных рекомендаций по изменению схем иммунопрофилактики требует комплексного изучения клеточного иммунного ответа и специфических маркеров перенесенной или скрытой инфекции (анти-НВscore). Результаты настоящей работы формируют доказательную базу и определяют перспективы для следующего этапа исследования, направленного на одномоментную оценку гуморального и клеточного иммунитета с учетом возраста и общесоматического статуса работников МО в целях разработки научно обоснованной, стратифицированной тактики иммунопрофилактики ВГВ в этой профессиональной группе.

Список источников | References

1. Yakupova FM, Garipova RV, Gilmullina FS, Sozinova JM, Zagidov MM. Viral hepatitis B and C as occupational diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):39–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-39-44>.
2. Ostankova YuV, Serikova EN, Semenov AV, Bancevic MD, Filipovic-Vignjevic SB, Zueva EB, et al. Profile of hepatitis B virus mutations associated with HBsAg-negative disease in patients of hemodialysis centers. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(4):96–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-4-96-104>.
3. Yuzhanina TS, Kukarkina VA, Golubkova AA, Podymova AS. Occupational risk of bloodborne infections among healthcare workers and strategies for their risk management. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):32–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-32-43>.
4. Ostankova YuV, Serikova EN, Zueva EN, Semenov AV. Hepatitis B virus — the probability of infection during medical care. In: Akimkin VG (ed.). *Control and prevention of infections associated with health care (HAIs-2020)*. VIII Congress with international participation: Conference Abstracts. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2020. P. 92. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/REJZTL>.
5. Ostankova YuV, Bumbali S, Balde TAL, Esaulenko EV, Semenov AV, Zueva EN, et al. Chronic viral hepatitis B in healthcare workers in the Republic of Guinea. In: Gusev DA (ed.). *Unresolved issues of etiologic therapy of topical infections: Proceedings of the All-Russian Annual Scientific and Practical Conference*. Saint Petersburg: Man and his Health; 2022. P. 263–264. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MDXCPU>.
6. Petrov IA, Chernavskiy AE, Tokareva UA. Integrational method in complex model formation of quality management of medical car. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):192–197. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ASMNPY>.
7. Alkhalidi S, Aldousari H, Alfaresi S, Alqabandi S, Khafagi W, Sheha M, et al. Measuring immunoglobulin titers among healthcare workers after hepatitis B vaccination: A cross-sectional study in Kuwait. *Cureus*. 2024;16(7): e64910. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.64910>.
8. Polyana AV, Korneva AA, Kashnikova AD, Latsples OA. Monitoring studies of post-vaccination immunity to the hepatitis B virus of employees of the anti-tuberculosis service of the Nizhny Novgorod region. *Medical Almanac*. 2024;81(4):103–110. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ISPWCX>.

9. Skvoroda VV, Esaulenko, EV. Study of immunity against hepatitis B in persons vaccinated with various vaccination schemes. In: Gorodin VN, Zhukova LI, Lebedev PV (eds.). *Socially significant and especially dangerous infectious diseases: Proceedings of the XI All-Russian Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation*. Krasnodar: PH "Novatsiya"; 2024. P. 185–187. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/GVSGCA>.
10. Sharova AA, Ivanova NV, Esaulenko EV, Danilova EM. Results of examination of medical workers for hepatitis B virus markers. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(Suppl):609–610. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/BQOWRC>.
11. Asratyan AA, Musina EE, Novikova YuB, Shulyak YuA, Demidovich LI, Kotova IYu, et al. Assessment of the intensity and duration of post-vaccination immunity against hepatitis B in medical personnel of a large narcological hospital. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2011;(3):64–69. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NUUZRJ>.
12. Amaral TS, Alves CMDS, Rezende FR, Caetano KAA, Tipple AFV. Serological and vaccine evaluation for hepatitis B among Community Health Workers. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2023;31:e3765. DOI: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6107.3765>.
13. Korneva AA, Polyana AV. Assessment of the state of post-vaccination immunity against hepatitis B in Nizhny Novgorod medical workers. In: Vdovina LV (ed.). *"VolgaMedCase": Collection of abstracts of the I Interregional interdisciplinary scientific and practical conference on the results of industrial practice with international participation*. Nizhny Novgorod: Privolzhsky Research Medical University; 2022. P. 180–182. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JVKCNC>.
14. Mamkeev EH, Lokotkova AI, Reshetnikova ID, Karpenko LG, Bulycheva IA. On post-vaccination humoral immunity against viral hepatitis B in medical workers in the Republic of Tatarstan. *Medical Almanac*. 2019;(3–4):61–64. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OMCGHU>.
15. Bianchi FP, Stefanizzi P, Migliore G, Martinelli A, Vimercati L, Germinario CA, et al. Prevalence of healthcare workers fully vaccinated against hepatitis B without circulating antibodies in Italy and role of age at baseline cycle vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Vaccines*. 2023;22(1):139–147. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2162507>.
16. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2019;41(2):239–249. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0726-5>.
17. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2016;52(2):198–204. DOI: https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_11.
18. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2017;33:577–599. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>.
19. Shulgina NI, Stasenko VL. Assessment of duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B patients decreed groups. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2011;(1):68–73. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NDIHKD>.
20. Kochetova EO, Shamsheva OV, Polesko IV, Semenenko AV, Maiorova OA, Belyakova VV, et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach*. 2023;(6):7–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001>.
21. Vasić SB, Svitlica BB, Milutinović D, Stevanović G, Maletić JS, Savić N, et al. Factors predicting the level of vaccine protection against hepatitis B virus infection among physicians and nurses in Šabac, Serbia. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2024;75(3):191–199. DOI: <https://doi.org/10.2478/aiht-2024-75-3828>.
22. Korneva AA, Novoselova AA, Kashnikova AD. Study of post-vaccination immunity against hepatitis B in medical staff of a tuberculosis dispensary. In: Popova AYU. (ed.). *Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene: Proceedings of the XVI All-Russian scientific and practical conference of young scientists and specialists of Rospotrebnadzor*. Ekaterinburg: Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers; 2024. P. 65–66. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PTHVHF>.
23. Magomedova NA, Kostinov MP, Khrapunova IA, Linok AV, Loktionova MN. Anti-HBs levels in health care workers vaccinated against hepatitis B. *Infectious diseases*. 2025;23(1):32–39. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DSPKDI>.
24. Minaeva VA, Golubkova AA. Medical exemptions from vaccinations. Structure, validity and compromise. In: Akimkin VG (ed.). *Modern immunoprophylaxis: Challenges, opportunities, prospects: Abstracts of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2023. P. 82–83. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JUYFTC>.
25. Korneva AA, Polyana AV, Zaitseva NN. Evaluation of the effectiveness of post-vaccination immunity against hepatitis B among the medical staff of surgical departments. *Infectious diseases in the modern world*:

- evolution, current and future threats: *Proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky*. Moscow: Medical Marketing Agency; 2023. 107 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FRKQTF>.
26. Turaev RG, Eremeeva ZhG, Ilina NV, Khakimova RI, Mulyukova AN, Fazylov VK, et al. Evaluation of post-vaccination immunity to hepatitis B in workers of the republican blood center. *Transfusiology*. 2019;20(4):336–345. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TZUXMS>.
 27. Eesaulenko EV, Prijma EN, Skvoroda VV, Vetrov VV, Remizov MM, Trifonova GF, et al. Immunological efficacy of hepatitis B vaccine. *Journal Infectology*. 2025;17(2):135–142. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2025-17-2-135-142>.
 28. Lopatukhina MA, Oorzhak ND, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Immunological effectiveness immunization hepatitis B in the republic of Tyva after 30. In: Akimkin VG (ed.). *Modern immunoprophylaxis: Challenges, opportunities, prospects: Collection of abstracts of the VI All-Russian Scientific and practical conference with international participation*. Moscow: CSRI of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2025. P. 31–32. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MJTIMC>.
 29. Mahmood S, Shah KU, Khan TM. Immune persistence after infant hepatitis-B vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):12550. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30512-8>.
 30. Bini C, Grazzini M, Chellini M, Mucci N, Arcangeli G, Tiscione E, et al. Is hepatitis B vaccination performed at infant and adolescent age able to provide long-term immunological memory? An observational study on healthcare students and workers in Florence, Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(2):450–455. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1398297>.
 31. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(2):440–444. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264788>.
 32. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13(4):909–915. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1250990>.
 33. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10(1):1–6. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00400.x>.
 34. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: An Italian multicentre study. *The Lancet*. 2005;366(9494):1379–1384. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67568-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67568-X).
 35. Khrapunova IA, Kostinov MP, Magomedova NA, Link AV, Loktionov MN, Cherdantsev MA, et al. Level of specific immunoglobulin to hepatitis B virus core antigen in groups of health care workers with different risk of parenteral viral hepatitis B infection. *Pacific Medical Journal*. 2025;(1):51–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2025-1-51-58>.
 36. Serikova EN, Ostankova YuV, Anufrieva EV, Reingardt DE, Schemelev AN, Zueva EB, et al. Prevalence of parenteral viral hepatitis B and C markers among migrants in the North-West Federal District. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024;16(3):94–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-94-106>.
 37. Polyanina AV, Bystrova TN, Zalesskikh AA. Assessment of population immunity to hepatitis B virus in the population of a large city in the European part of Russia. *Public Health and Life Environment*. 2019;(12):62–65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>.
 38. Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2006;24(5):572–577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.058>.
 39. Grazhdanceva AA, Nosareva OV, Nesterov AE, Sivolobova GF, Lokteva LI, Aleinikov RP, et al. Study of immunity indicators during vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2008;(5):25–29. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KPZJDH>.
 40. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;97(10):1419–1426. DOI: <https://doi.org/10.1086/587695>.
 41. Valats JC, Tuallon E, Funakoshi N, Hoa D, Brabet MC, Bolloré K, et al. Investigation of memory B cell responses to hepatitis B surface antigen in health care workers considered as non-responders to vaccination. *Vaccine*. 2010;28(39):6411–6416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.058>.

Информация об авторах

Татьяна Александровна Платонова ✉ — доктор медицинских наук, заместитель директора по образовательной деятельности, доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; руководитель научно-методического центра, заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия; научный сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия.

E-mail: fill.1990@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>

Михаил Семенович Скляр — доктор медицинских наук, генеральный директор, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия.

E-mail: info@ugmk-clinic.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>

Ксения Андреевна Коротких — ординатор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-эпидемиолог, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия.

E-mail: dlinkrikt555@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7391-5728>

Алена Максимовна Абакумова — врач-эпидемиолог, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия.

E-mail: abakumova.2301@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2803-992X>

Елена Александровна Карбовнича — заведующий клинико-диагностической лабораторией, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия.

E-mail: KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>

Антон Шаюк — врач клинической лабораторной диагностики, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия.

E-mail: shayuk.a.ya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8242-9130>

Information about the authors

Tatyana A. Platonova ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Academic Affairs, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and State Sanitary and Epidemiological Service Organization, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of the Scientific and Methodological Center, Head of the Epidemiological Department, Epidemiologist, European medical center "UMMC-Health", Ekaterinburg, Russia; Leading Researcher, Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Assistance, Federal Research Institute of Viral Infections "Virome" of Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: fill.1990@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>

Mikhail S. Sklyar — Doctor of Sciences (Medicine), General Manager, European Medical Center "UMMC-Health", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: info@ugmk-clinic.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>

Ksenia A. Korotkikh — Resident of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and State Sanitary and Epidemiological Service Organization, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Epidemiologist, European Medical Center “UMMC-Health”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dlinkrikt555@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7391-5728>

Alena M. Abakumova — Epidemiologist, European Medical Center “UMMC-Health”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: abakumova.2301@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2803-992X>

Elena A. Karbovnichaya — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, European Medical Center “UMMC-Health”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>

Anton Shayuk — Clinical Laboratory Diagnostics Physician, European Medical Center “UMMC-Health”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: shayuk.a.ya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8242-9130>

Рукопись получена: 13 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 4 мая 2026. Принята к публикации: 30 июня 2026.

Received: 13 March 2026. Revised: 4 May 2026. Accepted: 30 June 2026.

УДК 616.9-036.22

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.25><https://elibrary.ru/QGGLAD>

Эпидемиологические аспекты исходов клещевого энцефалита на территории Северо-Западного федерального округа

Елена Андреевна Алоджанц^{1✉}, Марина Георгиевна Позднякова¹,
Анастасия Олеговна Шкода¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

✉ aea-epid@list.ru

Аннотация

Введение. Клещевой энцефалит (КЭ) остается одной из наиболее клинически и статистически значимых природно-очаговых инфекций в России. Высокий уровень заболеваемости, тяжесть течения, разнообразие исходов — от полного выздоровления до стойкой инвалидизации и летальных случаев — определяют медико-социальную значимость проблемы.

Цель исследования — проанализировать возможные причины высокой летальности в ряде регионов Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и оценить достаточность имеющихся мер специфической и неспецифической профилактики КЭ и предложить мероприятия по усовершенствованию профилактики.

Материалы и методы. Использованы данные государственной статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2014–2024 гг., демографические показатели, ежегодные государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» по территориям СЗФО. Применяли эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитический) и статистические методы. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты. Заболеваемость КЭ в СЗФО ($1,539 \pm 0,500$) на 100 тыс. населения стабильно превышает среднероссийский уровень ($1,188 \pm 0,281$) на 100 тыс.). Летальность в округе составила 3,70 % (95 % ДИ 2,63–5,14). Наибольшее бремя летальных исходов (45,95 %) приходится на Архангельскую область, где охват вакцинаций не превышает 4,00 % населения, а акарицидные обработки проводятся лишь на 0,001 % территории. В Вологодской области, несмотря на высокий охват прививками (>11 %), регистрируются летальные случаи.

Обсуждение. Выявлены ключевые факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами КЭ в СЗФО: недостаточный охват вакцинацией, низкие объемы акарицидных обработок и низкая информированность населения.

Заключение. Для снижения заболеваемости и инвалидизации необходимы переход к массовой иммунизации населения эндемичных территорий, увеличение объемов противоклещевых обработок и активизация санитарно-просветительской работы.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, исходы, летальность, специфическая профилактика, акарицидная обработка, Северо-Западный федеральный округ

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Для настоящего исследования не требовалось одобрения этического комитета, поскольку использовались обезличенные данные государственной статистической отчетности, не содержащие сведений о пациентах.

Для цитирования: Алоджанц Е. А., Позднякова М. Г., Шкода А. О. Эпидемиологические аспекты исходов клещевого энцефалита на территории Северо-Западного федерального округа // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.25>. EDN: <https://elibrary.ru/QGGLAD>.

Epidemiological Aspects of Outcomes of Tick-Borne Encephalitis in the North-Western Federal District

Elena A. Alodzants¹✉, Marina G. Pozdnyakova¹, Anastasia O. Shkoda¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ aea-epid@list.ru

Abstract

Introduction. Tick-borne encephalitis (TBE) remains one of the most significant natural focal infections in the Russia. High incidence, severe clinical course, and diverse outcomes — from full recovery to persistent disability and death — underscore the medical and social significance of the problem.

The aim of the study is to analyze the possible causes of high mortality in a number of regions of the Northwestern Federal District (NWFD) and assess the adequacy of existing preventive measures against TBE, as well as propose measures to improve prevention.

Materials and Methods. Data from the state statistical form No. 2 “Information on Infectious and Parasitic Diseases” for 2014–2024, demographic indicators, and annual state reports “On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population” for NWFD territories were used. Epidemiological (descriptive-evaluative and analytical) and statistical methods were applied. Data are presented as absolute and relative values.

Results. TBE incidence in the NWFD (1.539 ± 0.500) per 100 000 population) consistently exceeds the national average (1.188 ± 0.281) per 100 000). The case fatality rate was 3.70% (95.00% CI 2.63–5.14). The greatest burden of fatal outcomes (45.95%) falls on Arkhangelsk Region, where vaccination coverage does not exceed 4.00% and acaricidal treatments cover only 0.001% of the territory. Vologda Region reported fatalities despite vaccination coverage >11.00%.

Discussion. Key factors associated with adverse outcomes were identified: insufficient vaccination coverage, extremely low volumes of acaricidal treatments, and poor public awareness.

Conclusion. Reducing morbidity and disability requires mass immunization in endemic territories, scaling up anti-tick treatments, and intensifying public health education.

Keywords: tick-borne encephalitis, outcomes, lethality, specific prevention, acaricidal treatment, Northwestern Federal District

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. This study did not require approval from an ethics committee, as anonymized data from state statistical reports that do not contain patient information were used.

For citation: Alodzants EA, Pozdnyakova MG, Shkoda AO. Epidemiological aspects of outcomes of tick-borne encephalitis in the North-Western Federal District. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):25–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.25>. EDN: <https://elibrary.ru/QGGLAD>.

© Алоджанц Е. А., Позднякова М. Г., Шкода А. О., 2026

© Alodzants E. A., Pozdnyakova M. G., Shkoda A. O., 2026

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовые клещевые боррелиозы — природно-очаговые инфекции, занимающие одни из ведущих мест в структуре инфекционной патологии Российской Федерации (РФ) и многих стран Северного полушария ввиду своей широкой распространенности и серьезного медико-социального значения. Ежегодно тысячи случаев этих заболеваний регистрируются на эндемичных территориях, что создает значительную нагрузку на систему здравоохранения, например иксодовый клещевой боррелиоз в рейтин-

ге экономического ущерба от инфекционных болезней в 2013–2025 гг. стоит на 10–12 месте, а в 2025 г. спустился на 15 строчку. В том же году на территории РФ было выделено 20 субъектов, в которых эндемичны все территории региона, 29 субъектов, в которых лишь часть региона эндемична по КЭ и 40 субъектов, где эндемичных территорий нет.

За 2014–2024 гг. в стране зарегистрировано 19 124 случая КЭ. Максимальное значение (2 304) отмечено в 2015 г., минимальное (967) — в 2020 г. Заболеваемость КЭ в РФ с 2014 по 2024 гг. составила $(1,188 \pm 0,281)$ на 100 тыс. населения, а в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) — $(1,539 \pm 0,500)$ на 100 тыс. населения¹. В динамике заболеваемости за исследуемый период отсутствует статистически значимый тренд к снижению заболеваемости. Наибольший вклад в формирование заболеваемости КЭ по стране имеют Сибирский, Уральский и Поволжский федеральные округа. На их долю приходится более 75 % всех случаев.

В возрастной структуре заболевших КЭ преобладали лица возрастной категории 50 лет и старше (46,3 %), доля детей до 17 лет составила 15,1 %. По социальному статусу заболевшие распределились следующим образом: неработающее население — 29,7 %; пенсионеры — 27,6 %; работающие лица — 25,8 %; дети, студенты — 16,0 %. В структуре заболевших преобладает городское население (более 70 %) [1].

Исходы КЭ характеризуются вариабельностью — от полного выздоровления до стойкой инвалидизации и летальных случаев [2].

Летальность

Летальность при КЭ зависит от генотипа вируса и формы заболевания. При самой тяжелой, очаговой (менингоэнцефалитической) форме, по данным разных авторов, она может достигать 2–8 % [3, 4]. Дальневосточные штаммы вируса ассоциированы с более высоким риском летального исхода по сравнению с европейскими [5]. В среднем летальный исход регистрируется примерно у 1 % заболевших. Происходит это из-за отсутствия профилактических прививок против КЭ, незавершенного курса иммунизации, позднего обращения за медицинской помощью и наличия коморбидной патологии. Более 75 % летальных исходов отмечено у лиц старше 51 года.

Резидуальные неврологические дефициты

Формирование стойких неврологических нарушений — наиболее характерное последствие перенесенного КЭ [6, 7]. У 30–60 % переболевших очаговыми формами сохраняются стойкие парезы различной степени выраженности (чаще вялые парезы плечевого пояса и верхних конечностей — синдром «свисающей головы»), атаксия, когнитивные нарушения, реже — эпилептические приступы и гиперкинезы [8, 9]. Тяжелое прогрессирование заболевания наблюдается чаще у взрослых, чем у детей [10–12].

Постэнцефалитический синдром

У значительной части пациентов (до 40–50 %), даже перенесших легкие формы КЭ, развивается постэнцефалитический синдром, включающий хроническую астению, длительные головные боли, нарушения сна, лабильность настроения, вегетативные дисфункции, трудности с концентрацией внимания. Это состояние может сохраняться месяцами и годами, существенно ограничивая трудоспособность.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 году : гос. доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 425 с. URL: <https://clck.ru/TLXmm> (дата обращения: 12.02.2026).

Длительная персистенция вируса клещевого энцефалита

Длительная персистенция вируса КЭ отмечалась чаще всего у лиц с имеющимся дефицитом иммунитета, преморбидным повреждением нервной системы и коморбидной патологией. Протекает это состояние в виде бессимптомного носительства, но в ряде случаев провоцирует аутоиммунное поражение организма и требует дальнейшего изучения. [13]

При относительно небольшом количестве смертей от КЭ (от 17 до 60 в год в РФ) летальность по РФ составляет 1,22–3,07 % с колебаниями по федеральным округам от 0,28 % до 7,89 %. Максимальные цифры летальности (2,7–7,89 %) отмечаются в Дальневосточном федеральном округе, что может быть связано с более агрессивным штаммом вируса.

Перед клиницистами часто встает задача: спрогнозировать, завершится ли острая фаза инфекции полным выздоровлением или она станет первым шагом к формированию хронического инвалидизирующего процесса. Углубленное изучение исходов КЭ, анализ факторов, влияющих на их формирование (своевременность диагностики, адекватность стартовой терапии, генетические особенности макроорганизма) является не только актуальной научной задачей, но и необходимым условием для разработки эффективных программ медицинской реабилитации и улучшения прогноза для пациентов.

Материалы и методы

Материалами исследования явились данные государственной статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2014–2024 гг., демографические показатели, ежегодные государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» по территориям СЗФО за 2014–2024 гг.

Использованы эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитический) и статистические методы. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft Corporation, США). Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Оценка статистической значимости тенденций многолетней динамики заболеваемости проведена с помощью 95 % доверительных интервалов (ДИ). Интенсивные показатели заболеваемости рассчитаны на 100 тыс. населения.

При описании параметрических данных использовали среднее арифметическое (*англ.* mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* standart deviation, SD) в формате M (SD). Для оценки рисков применяли отношение шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Данные в тексте и таблицах представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты

Заболеваемость КЭ в 2014–2024 гг. в СЗФО ($1,54 \pm 0,50$) превышала заболеваемость по РФ ($1,19 \pm 0,28$), а заболеваемость в СЗФО значительно варьировала от нулевых значений в Ненецком автономном округе (кроме 2020 г., когда показатель находился на третьем месте в федеральном округе при регистрации всего одного случая заболевания) до цифр, в 3,82 раза превышающих данные в СЗФО, в Архангельской области (7,625 на 100 тыс. населения против 1,998 на 100 тыс. в 2014 г.). Колебания значений заболеваемости имели место как по разным регионам округа, так и в пределах региона по годам, но в числе лидеров отмечены: Республики Карелия и Коми, Архангельская и Вологодская области (рис. 1).

Летальность в СЗФО за период наблюдения составляет 3,7 % (95 % ДИ 2,63–5,14) с колебаниями по регионам от 3,0 % (95 % ДИ 1,0–6,97) в Санкт-Петербурге до 8,7 % (95 % ДИ

1,07–28,04) в Псковской области. Статистически значимых различий между регионами нет, что может свидетельствовать о стабильной ситуации (рис. 2).



Рис. 1. Заболеваемость клещевым энцефалитом в 2014–2024 гг. по регионам СЗФО (на 100 тыс. населения)

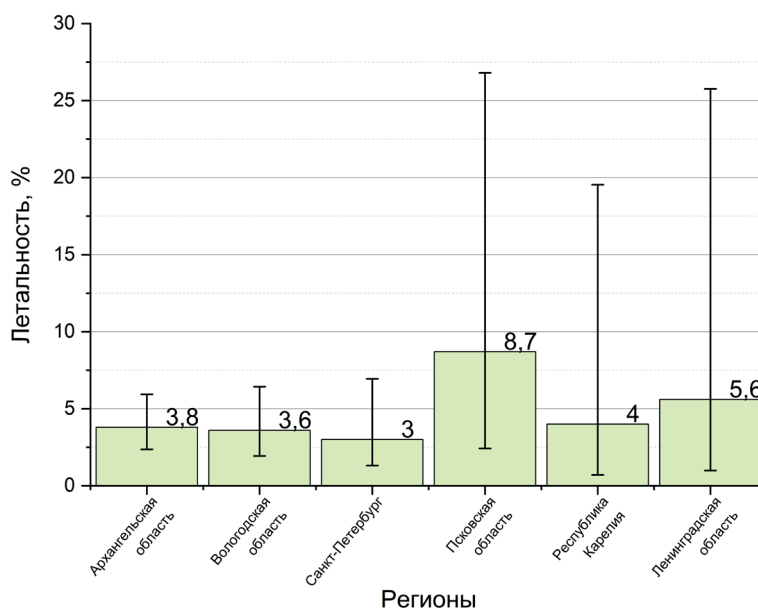


Рис. 2. Летальность по регионам СЗФО, %

В СЗФО 45,95 % летальных исходов приходится на Архангельскую область¹. Ежегодно регистрировалось от 1 до 3 летальных случаев (кроме 2022 г.). По уровню заболеваемости упомянутый регион входит в тройку лидеров вместе с Вологодской областью и Республиками Карелия и Коми. Самая большая по площади территория в СЗФО (589913 км²) обрабатыва-

¹ Санитарно-эпидемиологическое благополучие // Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. URL: <https://clck.ru/FgDwE> (дата обращения: 13.02.2026 г.).

ется от клещей недостаточно: всего 0,001 % поверхности области подвергается дезинсекции, хотя с 2002 по 2006 гг. произошло увеличение объема акарицидных обработок в 3,63–6,43 раза [14, 15] (рис. 3). Также на увеличение активности иксодовых клещей благоприятно влияет сочетание биотических (массовая миграция перелетных птиц), абиотических факторов (влажность и температура окружающей среды), вырубка леса и рост числа туристов [16].

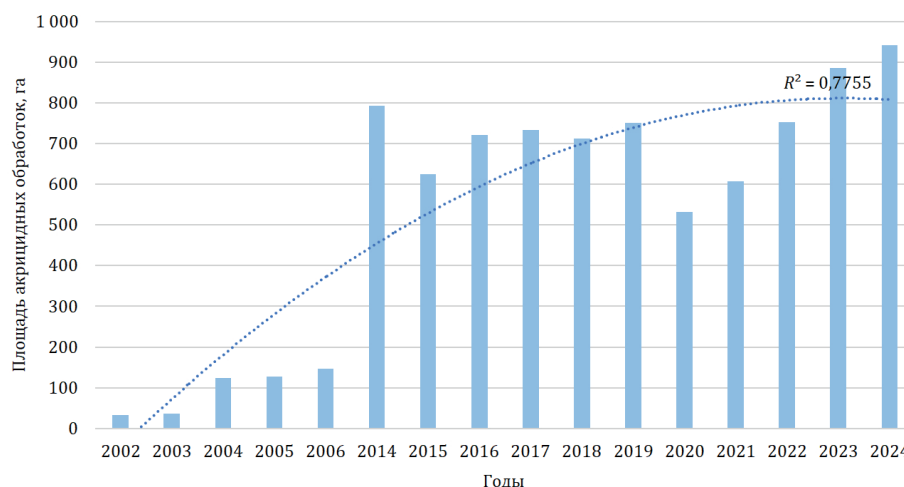


Рис. 3. Динамика площади акарицидных обработок в Архангельской области, 2002–2006 и 2014–2024 гг., га:
 R^2 — коэффициент достоверности аппроксимации

Охват вакцинацией в Архангельской области недостаточен: за последние 5 лет привито от 25 776 до 44 227 человек в год, что составило около 4 % населения области. В то же время среди заболевших отсутствуют лица профессиональных групп риска, что указывает на частичную эффективность проводимых мероприятий [17].

Следующей по количеству летальных исходов является Вологодская область (27,03 % случаев). Летальные исходы регистрировались в 2015, 2018, 2020 и 2023 гг. (всего 10 случаев). По уровню заболеваемости область входит в тройку лидеров. На ее территории (144 527 км²) дезинсекционной обработке подвергается 0,013–0,020 % площадей. Количество вакцинированных и ревакцинированных в 2021–2025 гг. составляло от 110 575 до 130 568 человек в год (>11 % населения)¹.

В Санкт-Петербурге зафиксировано 13,51 % летальных случаев СЗФО за 11 лет (регистрировались в течение 3 лет). Заболеваемость здесь не превышала показатели по СЗФО и РФ. Случаев инфицирования лиц профессиональных групп риска не отмечалось, что также может говорить об эффективности профилактических мероприятий в этой категории населения [18]. На территории города дезинсекционной обработке подвергается максимальная доля площади (0,83 % от площади СЗФО — 1 403 км²). Прививки получают от 49 387 до 72 098 человек в год (1,11 % населения)².

¹ Санитарно-эпидемиологическое благополучие // Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Вологодской области. URL: <https://clck.su/KsZoD> (дата обращения: 13.02.2026).

² Санитарно-эпидемиологическое благополучие // Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области. URL: <https://clck.su/kADqb> (дата обращения: 13.02.2026).

Единичные случаи (1,7 % и 3,4 %) регистрировались в Республике Карелия, Ленинградской и Псковской областях. При этом заболеваемость в Карелии находится на высоком уровне. Обработка площадей от клещей проводится в разном объеме: Ленинградская область — 0,054 %; Псковская область — 0,008–0,013 %; Республика Карелия — 0,003 % территории. Доля вакцинированных составила 3,39 %, 0,77 %, 4,10 % жителей соответственно.

Обсуждение

КЭ занимает особое место среди природно-очаговых заболеваний. Он обладает клиническим разнообразием острой фазы и вариабельностью исходов: полное выздоровление, остаточные явления, хронизация инфекции (до 20,0 %) и летальные исходы (1,4–9,0 %). Их реализация зависит от дозы вируса и его серотипа, характера иммунного ответа, своевременности и адекватности лечения, а также эффективности профилактических мероприятий [19].

Между клиническими проявлениями и различными генотипами вируса КЭ существует непрямолинейная зависимость. Так, обычно считается, что дальневосточный подтип вируса вызывает более тяжелые формы инфекции, а сибирский вариант связан с более легким течением и хроническими формами, в то время как европейский генотип обуславливает минимальную летальность [20]. Однако в настоящее время установлено, что генотип вируса не является доминирующим в определении степени тяжести течения заболевания: любой подтип может вызвать как легкое, так и тяжелое течение инфекции. Кроме того, происходит смена ареала распространения различных генотипов вируса КЭ [21].

По уровню заболеваемости за период 2014–2024 гг. в 3 и более раза превышает среднероссийские показатели Сибирский федеральный округ (4,35 на 100 тыс. населения против 1,19 на 100 тыс.). В СЗФО заболеваемость выше среднероссийской на 29,5 %. По уровню смертности Сибирский федеральный округ также в 3–4 раза превышает данные по РФ (0,03–0,12 на 100 тыс. против 0,01–0,04 на 100 тыс.). Смертность в Уральском и Дальневосточном округах также превалирует над СЗФО (0,03–0,18 на 100 тыс., 0,02–0,1 на 100 тыс. и 0–0,01 на 100 тыс. населения соответственно).

Ввиду отсутствия высокоэффективной этиотропной терапии КЭ массовая специфическая профилактика является клинически, статистически и социально значимой мерой по уменьшению актуальности КЭ в эндемичных регионах (количество эндемичных субъектов, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения, составляет 49) и среди лиц, их посещающих.

В РФ одобрено к применению несколько вакцин отечественного и зарубежного производства. В российских вакцинах используются штаммы дальневосточного генотипа КЭ, а в зарубежных — европейского подтипа. Вакцины эффективны против всех генотипов вируса КЭ и взаимозаменяемы, поствакцинальный иммунитет является перекрестным [22].

По охвату вакцинацией лидирует Сибирский федеральный округ (36 % от общего числа привитых в РФ), затем Уральский (22 %) и Приволжский (15 %), что связано с высоким уровнем заболеваемости в этих округах, массовой пропагандой специфической профилактики и настороженности населения эндемичных территорий, в т.ч. из-за значительного количества летальных исходов. За период 2020–2024 гг. в Сибирском федеральном округе летальность была от 1,33 % в 2021 г. до 2,56 % в 2024 г.; Уральском округе летальность колебалась от 15,2 % в 2021 г. до 4,04 % в 2022 г.; Приволжском округе — от 1,88 % в 2021 г. до 2,27 % в 2022 г.; Дальневосточном округе — от 3,28 % в 2020 г. до 7,62 % в 2023 г. Мини-

мальное количество привитых в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах (1 % и менее), что соответствует их неэндемичному статусу, отсутствию настороженности и не-проведению широкой вакцинации против энцефалита.

Специфическая профилактика КЭ имеет доказанную эффективность, но не обеспечивает абсолютной защиты. Ежегодно регистрируются случаи заболеваний у ранее привитых лиц, их количество в различных регионах в разные годы варьирует от 1,5 % до 10,0 % и более. Чаще всего инфекцию в легкой форме переносят лица старшей возрастной категории, гораздо реже — в тяжелой. Летальные исходы даже у многократно вакцинированных связаны с особенностями иммунной системы и тяжелой коморбидностью.

Несмотря на просветительскую работу в средствах массовой информации, часть граждан эндемичных территорий не знает о том, что проживает в потенциально опасной зоне, и наличии возможности предотвратить заболевание с помощью специфической плановой и экстренной серопротекции или минимизировать степень тяжести и последствия. По данным опросов, жители считают, что при проживании в городе и отсутствии выездов на природу нет необходимости в вакцинации, кроме того, они не информированы о местах ее проведения [23]. КЭ болеют лица, профессионально связанные с лесом; выезжающие на дачные участки, отдых на природу; имеющие домашних животных, которые могут принести клещей на себе в жилище [24]. Проведение специфической профилактики хоть и не снижает до нуля уровень заболеваемости, но позволяет снизить тяжесть течения КЭ [25].

Выявлены ключевые факторы, определяющие неблагоприятные исходы:

- 1) недостаточный охват вакцинацией — в наиболее проблемных регионах доля привитого населения не превышает 4 %, что недостаточно для формирования популяционного иммунитета; исключение составляет Вологодская область (>11 % привитых), где, однако, летальные исходы сохраняются;
- 2) крайне низкие объемы акарицидных обработок — во всех регионах СЗФО дезинсекции подвергается менее 0,1 % территории, что при обширных природных очагах не способно статистически значимо влиять на численность переносчиков;
- 3) недостаточная информированность населения — сохраняется низкая осведомленность о рисках заражения и возможностях специфической профилактики.

Заключение

Проведенное исследование показало, что КЭ сохраняет высокую эпидемиологическую значимость на территории РФ, особенно в СЗФО, где заболеваемость ((1,539±0,500) на 100 тыс. населения) стабильно превышает среднероссийский уровень. Установлено, что летальность в СЗФО составляет 3,70 % (95 % ДИ 2,63–5,14), при этом 45,95 % всех смертельных случаев приходится на Архангельскую область.

Для снижения заболеваемости и инвалидизации необходимы переход к массовой иммунизации населения эндемичных территорий, увеличение объемов противоклещевых обработок и активизация санитарно-просветительской работы.

Список источников | References

1. Andaev EI, Nikitin AY, Tolmacheva MI, Zarva ID, Sidorova EA, Bondaryuk AN, et al. Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation over the period of 2015–2024 and short-term incidence forecast for 2025. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2025;(1):6–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2025-1-6-17>.

2. Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM, Wagner-Wiening C, Wichmann O, Hellenbrand W. Recovery and sequelae in 523 adults and children with tick-borne encephalitis in Germany. *Infection*. 2023;51(5):1503–1511. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02023-w>.
3. Zlobin VI (ed.) *Tick-borne encephalitis in the 21st century*. Moscow: Nauka; 2021. 471 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JNRXHK>.
4. Ierusalimskiy AP. *Tick-borne encephalitis: A guide for physicians*. Novosibirsk; 2001. 360 p. (In Russ.).
5. Zlobin VI, Belikov SI, Dzhioyev YuP, Demina TV, Kozlova IV. *Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis*. Irkutsk: RIO VSNC SO RAMN; 2003. 272 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PURFWP>.
6. Yushchuk ND, Vengerov YuYa (eds.) *Infectious diseases: National guideline*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1104 p. (In Russ.).
7. Skripchenko NV (ed.) *Neuroinfections in children*. Saint Petersburg: TaktikStudio; 2015. 856 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VZQBTH>.
8. Aksenov OA, Alekseyeva LA, Vasilyeva YuP, Vilnits AA, Govorova LV, Gorelik EYu, et al. *Tick-borne infections in children*. Moscow: Meditsina; 2008. 422 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QLQXCB>.
9. Skripchenko NV, Ivanova MV, Vilnits AA, Skripchenko EY. Neuroinfections in children: Trends and prospects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):9–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-9-22>.
10. Hellenbrand W, Kreuzsch T, Böhmer MM, Wagner-Wiening C, Dobler G, Wichmann O, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Germany, 2001–2018. *Pathogens*. 2019;8(2):42. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8020042>.
11. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2019;10(1):100–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.08.003>.
12. Kolyasnikova NM, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):104–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123>.
13. Zakharycheva TA, Shirokova AS, Piotrovich IP. Long-term persistence of the tickborne encephalitis agent in the human body *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2025; (49):70–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.62963/2073-2899-2025-49-70-73>
14. Pashchenko GS, Popova IV, Kotsov VM, Agafonov VM. Epidemiological features and clinical picture of tick-borne encephalitis in the European North of Russia. *Human Ecology*. 2007;(8):15–18. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/IAOCKP>
15. Burmagina IA, Agafonov VM, Burmagin DV. Characteristics of the emergency situation of the growth of vector-borne infections in the European North. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(5):731–735. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/STAJSE>.
16. Titarchuk KO, Sergeeva AV, Neverova ON. Results of ecological and epidemiological monitoring of tick-borne transmissible infections in the northern territories of the Arkhangelsk region in 2021–2023. *National Priorities of Russia*. 2024;4(55):217–220. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FKVKSK>.
17. Titarchuk KO, Solovieva YuV, Kovrov IK, Neverova ON, Dobrynina KA. Situation of incidence of infections, transmitted by ticks in the territory of Arkhangelsk Region for the period of 2018–2020. *National Priorities of Russia*. 2021;3(42):282–285. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KMYTTJ>.
18. Siuziumova EA, Telnova NV, Shapar AO, Aslanov BI, Stoyanova NA, Tokarevich NK. Ecological and epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis in St. Petersburg. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):533–542. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15789/10.15789/2220-7619-eae-924>
19. Zhukova NG, Poltoratskaya TN, Sizova NN, Poltoratskaya NV, Pankina TM, Shikhin AV, et al. Tick-borne encephalitis in Tomsk region. *Therapy*. 2021;7(5):14–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.5.14-21>.
20. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova GG, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research*. 2019;164:23–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>.
21. Pogodina VV, Bochkova NG, Karan LS, Frolova MP, Trukhina AG, Malenko GV, et al Comparative analysis of virulence of the Siberian and Far-East subtypes of the tick-born encephalitis virus. *Problems of Virology*. 2004;49(6):24–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OIWQWR>.
22. Muminov TK, Gushchin VA, Kleymenov DA, Tkachuk AP, Manuylov VA, Siniavin AE, et al. Study of the influence of population immunity to tick-borne encephalitis virus on the characteristics of the epidemic process in Russia. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1525388. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525388>.
23. Liponina KA, Lukina AY. Tick-borne viral encephalitis in the Arkhangelsk region: Epidemiological features of distribution for the period from 2015 to 2017, problems of the prehospital stage, forecast of morbidity for

2018. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2018;(1):245–247. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YOIFTV>.
24. Lyapustina EE. Course of tick-borne encephalitis in the adult population of the Arkhangelsk region. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2018; (1):249–251. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YOIFUL>.
25. Lai PA, Pryalochnikov SN, Isaenko SS, Malyutina TK. The incidence of tick-borne encephalitis *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2024;(12–4):101–105. DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2024-12-4-101-105>.

Информация об авторах

Елена Андреевна Алоджанц ✉ — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail aea-epid@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4458-8581>

Марина Георгиевна Позднякова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: pozdnjakova72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-3326>

Анастасия Олеговна Шкода — студент педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: 7862520@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Alodzants ✉ — Assistant of the Department of Infectious Diseases in Adults and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: aea-epid@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4458-8581>

Marina G. Pozdnyakova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Adults and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: pozdnjakova72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-3326>

Anastasia O. Shkoda — Specialist's Degree Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: 7862520@mail.ru

Рукопись получена: 12 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 27 мая 2026. Принята к публикации: 7 июля 2026.

Received: 12 April 2026. Revised: 27 May 2026. Accepted: 7 July 2026.

УДК 612.112.94:612.2+612.416:616-036.88-02:616.98-02:578.834.1

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.35><https://elibrary.ru/MVELAP>

Причины лимфопении у пациентов, умерших от COVID-19

Арина Эдуардовна Евдокимова¹, Иван Сергеевич Рагинов^{1,2,3},
Халит Саубанович Хаертынов^{1✉}, Владимир Алексеевич Анохин¹,
Амина Гаязовна Овчинникова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

³ Казанский федеральный университет, Казань, Россия

✉ khalit65@yandex.ru

Аннотация

Введение. Одним из проявлений тяжелого течения и неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 является лимфопения. Для установления причин ее развития представляется актуальным проведение исследования количества лимфоцитов в тканях легких и селезенки у пациентов, умерших от COVID-19.

Цель исследования — провести сравнительный анализ количества субпопуляций лимфоцитов в легочной ткани и селезенке у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Проведено исследование аутопсийного материала, полученного от 17 пациентов, умерших от COVID-19. Группу сравнения составили 11 пациентов, погибших по иным причинам, не связанным с инфекционными заболеваниями. Проведено определение в легочной ткани и селезенке количества субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+.

Результаты. В легочной ткани пациентов с COVID-19 выявлено увеличение числа всех исследованных субпопуляций лимфоцитов. Наиболее выраженным было увеличение лимфоцитов CD4+ и CD8+, средние значения которых были выше показателей группы сравнения в 561 и 174 раза, соответственно. В селезенке у больных с COVID-19 отмечалось снижение количества субпопуляций лимфоцитов. Максимальным было уменьшение пула лимфоцитов CD8+, среднее его значение у пациентов с COVID-19 было меньше по сравнению с группой сравнения в 2,8 раза. Число лимфоцитов CD4+ было меньше по сравнению с показателями группы сравнения на 55%, лимфоцитов CD20+ — в 1,8 раза. У пациентов с COVID-19 выявлено уменьшение площади белой пульпы селезенки: медиана показателя была в 1,6 раза меньше по сравнению с группой сравнения.

Заключение. У пациентов, умерших от тяжелых форм COVID-19, отмечается накопление лимфоцитов в легочной ткани и снижение их в селезенке. Выявленное снижение площади белой пульпы селезенки у пациентов с COVID-19, свидетельствует об угнетении лимфопоэза и развитии иммуносупрессии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, лимфопения, легкие, селезенка, субпопуляции лимфоцитов

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 17 марта 2026 г.); проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Информированное согласие получено.

Для цитирования: Причины лимфопении у пациентов, умерших от COVID-19 / А.Э. Евдокимова, И.С. Рагинов, Х.С. Хаертынов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 35–48. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.35>. EDN: <https://elibrary.ru/MVELAP>.

Causes of Lymphopenia in Patients Died from COVID-19

Arina E. Evdokimova¹, Ivan S. Raginov^{1,2,3}, Khalit. S. Khaertynov¹✉,
Vladimir A. Anokhin¹, Amina G. Ovchinnikova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

³ Kazan Federal University, Kazan, Russia

✉ khalit65@yandex.ru

Abstract

Introduction: Lymphopenia is one of the main laboratory signs of severe COVID-19 and a poor prognosis.

The purpose of this study was to evaluate the content of lymphocyte subpopulations in lung tissue and spleen in patients who died from COVID-19.

Materials and methods. A study was conducted on autopsy material obtained from 17 patients who died from COVID-19. The control group consisted of 11 patients who died from other, non-infectious causes. The quantities of CD3+ lymphocytes and CD4+, CD8+, and CD20+ lymphocyte subpopulations were determined in lung tissue and spleen.

Results. An increase in the number of CD3+, CD4+, and CD8+ positive cells was found in the lungs of patients who died from COVID-19. CD4+ and CD8+ positive cells showed the most pronounced increase, with mean values 561 and 174 times higher than the control group, respectively. In the spleen of patients with COVID-19, a two-fold decrease in the number of CD3+ positive cells was observed compared to the control group. The most pronounced reduction was seen in CD8+ positive cells, whose mean value in COVID-19 patients was 2.8 times lower than in the control group. The median area of the splenic white pulp in patients with COVID-19 was 1.6 times smaller than in the control group.

Conclusion. Patients who died from severe forms of COVID-19 exhibit an accumulation in lung tissue and a depletion in the spleen. The identified reduction in the area of the splenic white pulp in COVID-19 patients indicates the development of immunosuppression.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, lymphopenia, lungs, spleen, lymphocytes subpopulations

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local committee of Kazan State Medical University (protocol No. 3 dated 17 March 2026); was conducted in accordance with these standards as outlined in the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained.

For citation: Evdokimova AE, Raginov IS, Khaertynov KhS, Anokhin VA, Ovchinnikova AG. Causes of lymphopenia in patients died from COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):35–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.35>. EDN: <https://elibrary.ru/MVELAP>.

© Евдокимова А. Э., Рагинов И. С., Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Овчинникова А. Г., 2026

© Evdokimova A. E., Raginov I. S., Khaertynov Kh. S., Anokhin V. A., Ovchinnikova A. G., 2026

Введение

Одним из проявлений и предикторов тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 является лимфопения [1]. Снижение абсолютного числа лимфоцитов в крови — частое явление при COVID-19, регистрируется более чем у 60 % госпитализированных пациентов [2, 3]. При этом тяжелая лимфопения (количество лимфоцитов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) при SARS-CoV2-инфекции считается неблагоприятным прогностическим фактором [4]. Каковы причины лимфопении при COVID-19? Наиболее очевидной представляется миграция лимфоцитов в органы мишени SARS-CoV2 (легкие и другие органы) [5, 6]. Другие клинически значимые причины — активация апоптоза лимфоцитов [7], сни-

жение их числа в органах иммунной системы (лимфатических узлах, селезенке и тимусе) [8]. Результатом миграции лимфоцитов из крови и органов иммунной системы у пациентов с COVID-19 является инфильтрация лимфоцитами легочной ткани [9]. Сопровождается ли этот процесс развитием иммуносупрессии? Как меняется при COVID-19 состав субпопуляций лимфоцитов в легочной ткани и органах иммунной системы? Ответы на эти вопросы могло бы дать исследование сравнительного анализа состава субпопуляций лимфоцитов в тканях легких и селезенки у пациентов, умерших от COVID-19.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа количества субпопуляций лимфоцитов в легочной ткани и селезенке у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Проведено исследование аутопсийного материала, полученного от 17 пациентов, умерших от COVID-19. Больные были разделены на 3 возрастные подгруппы: 60–70 лет, 70–80 лет и старше 80 лет. Во всех случаях заболевание характеризовалось тяжелым течением с развитием двусторонней пневмонии с объемом поражения легких от 50 % до 75 % (КТ-3). Диагноз был подтвержден выделением из носоглотки РНК SARS-CoV-2 в полимеразной цепной реакции, а также выявлением симптома матового стекла в легких при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Группу сравнения составили 11 пациентов, погибших по причинам, не связанным с инфекционными заболеваниями. Лимфопения (число лимфоцитов в крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась только в группе пациентов с COVID-19. Характеристика отдельных параметров пациентов представлена в таблице 1.

Материалом исследования служили образцы ткани легких и селезенки, которые забирали во время патологоанатомического анализа. Исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения Республиканской клинической больницы министерства здравоохранения республики Татарстан. Из каждого парафинового блока, полученного после заливки образцов тканей, были подготовлены срезы аутопсийных материалов толщиной 4–5 мкм.

Для визуализации структур тканей срезы материалов окрашивали гематоксилином Майера и 1 % водным раствором эозина.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика умерших пациентов

Параметры	Группа с COVID-19 (n = 17)	Группа сравнения (n = 11)	p
Возраст (лет), Ме [МКР]	77 [68,5–82,5]	82 [72–84]	p = 0,600
Возраст пациентов, абс. (%):			
60–70 лет	5 (29)	2 (18)	$\chi^2 = 0,40$; p = 0,700
70–80 лет	4 (23,5)	3 (27,2)	$\chi^2 = 0,05$; p = 1
80–91 лет	8 (47)	6 (54,5)	$\chi^2 = 0,15$; p = 0,700
Женский пол (чел), абс. (%)	9 (47)	8 (72)	p = 0,100
День болезни на момент госпитализации, Ме [МКР]	7 [5,5–9,5]	1 [1–3]	p = 0,001
Продолжительность госпитализации, Ме [МКР]	9 [3–12]	7 [3–14]	p = 0,400
Выделение РНК SARS-CoV2, чел (%)	17 (100)	0 (0)	—
Объем поражения легких КТ-3, абс. (%)	17 (100)	—	—
Основное заболевание, абс. (%):			—

Окончание табл. 1

Параметры	Группа с COVID-19 (n = 17)	Группа сравнения (n = 11)	p
Вирусная инфекция COVID-19	17 (100)	—	—
ОНМК	—	1 (9)	—
Инфаркт миокарда	—	8 (73)	—
Панкреонекроз	—	2 (18)	—
Коморбидные состояния, абс. (%):	19 (100)	13 (93)	$\chi^2 = 0,06, p = 1$
гипертоническая болезнь	16 (84)	11 (85)	$\chi^2 = 0,001, p = 0,700$
ожирение	0 (0)	3 (23)	—
сахарный диабет	0 (0)	4 (31)	—
хроническая болезнь почек	3 (16)	3 (21)	$\chi^2 = 0,30, p = 0,700$
нарушения ритма сердца	2 (10,5)	2 (15,4)	$\chi^2 = 0,16, p = 1$
хронический гастродуоденит	2 (10,5)	4 (28,5)	$\chi^2 = 2,10, p = 0,360$
Индекс коморбидности Чарлсона; Ме [МКР]	5 [4–7]	6 [5–8]	$p = 0,300$
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$; Ме [МКР]	0,4 [0,2–1,0]	2,7 [2,1–3,2]	$p = 0,001$

Для проведения иммуногистохимического исследования были использованы антитела к CD4 (клон EPR6855, Abcam, разведение 1 : 100), CD8 (клон sp239, Sigma-Aldrich, разведение 1:100), CD20 (клон L26, Abcam, разведение 1 : 50) в соответствии с инструкциями производителя. Иммуногистохимическая реакция визуализировалась при помощи хромогена DAB (диаминобензидин). Полученные гистологические образцы были изучены на микроскопе Axio Imager (Carl Zeiss, Германия).

Оценку числа позитивных клеток CD4+, CD8+ и CD20+ осуществляли с помощью программ анализа и обработки изображений Image J (National Institute of Health, США). В каждом образце подсчет проводили в 5 случайных полях зрения.

Настоящее исследование явилось продолжением работ по изучению состояния адаптивного иммунитета в органах и тканях у пациентов, умерших от тяжелых инфекционных заболеваний [10, 11].

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, США). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна — Уитни (для порядковых переменных) и χ^2 -критерия Пирсона (для номинальных данных). Количественные показатели субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ в легочной ткани и селезенке выражали показателями среднего значения и стандартного отклонения (англ. mean $\pm$ standart deviation). Достоверность различий признавали при $p < 0,05$.

Результаты

Абсолютное количество лимфоцитов в венозной крови. В группе пациентов с COVID-19 медиана лимфоцитов в финале заболевания была, в среднем в 6,7 раза меньше, чем в группе сравнения. Наиболее выраженным это снижение было в возрастных группах 70–80 лет и старше 80 лет — в 7,3 и 6,3 раза соответственно. У больных 60–70 лет показатель снижался в 3,4 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). В группе сравнения по тем же возрастным группам достоверных различий в числе лимфоцитов не выявили ($p > 0,05$).

Легкие. У пациентов, умерших от COVID-19, выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения легких, характеризовавшегося морфологической картиной пролиферативной фазы воспаления: инфильтрация мононуклеарами (лимфоциты и макрофаги), формирование коллагеновых волокон в интерстиции, гиперплазия или метаплазия бронхиального эпителия, редкие десквамированные эпителиальные клетки альвеол. В интерстиции легких наблюдался отек и фиброз с хронической воспалительной клеточной инфильтрацией, большинство альвеол были расширены (рис. 2).

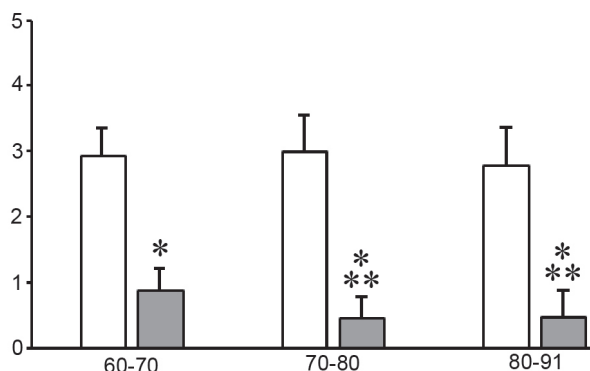


Рис. 1. Абсолютные значения числа лимфоцитов крови ($\times 10^9/\text{л}$) у пациентов различных возрастных групп в день смерти:

белые столбы диаграммы — пациенты контрольной группы, серые — пациенты с COVID-19;

* — достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$), ** — достоверное отличие от основной группы 60–70 ($p < 0,05$)

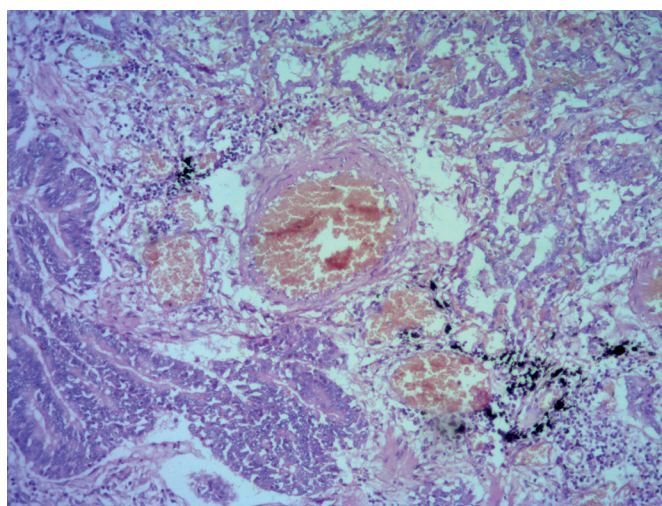


Рис. 2. Фотография легкого пациента с COVID-19, $\times 100$.
Окраска гематоксилин-эозином

У пациентов, умерших от COVID-19, отмечалось увеличение количества мононуклеарных лейкоцитов в легочной ткани, превышавшее аналогичный показатель в группе сравнения в 2,1 раза: пациенты с COVID-19—26 [25–32]; группа сравнения — 12 [10–15] ($p = 0,001$). Наибольшим это повышение было в возрасте 60–70 лет — в 2,9 раза, у пациентов 70–80 лет и старше 80 лет — в 2,2 и 2 раза, соответственно ($p < 0,050$) (рис. 3).

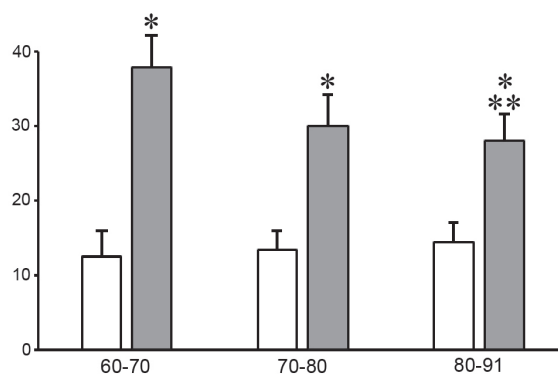


Рис. 3. Количества мононуклеарных лейкоцитов в легких пациентов различных возрастных групп: белые столбы — контрольные группы, серые — пациенты с COVID-19; * — достоверное отличие от показателей контрольной группы ($p < 0,05$), ** — достоверное отличие от группы 60–70 лет среди пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$)

Выявлено увеличение числа позитивных клеток CD3+, CD4+ и CD8+ в легких у пациентов, умерших от COVID-19: все субпопуляции лимфоцитов определялись только в просвете альвеол, тогда как в группе сравнения (без патологии легких) — исключительно в просвете капилляров межалвеолярных перегородок (рис. 4–7).

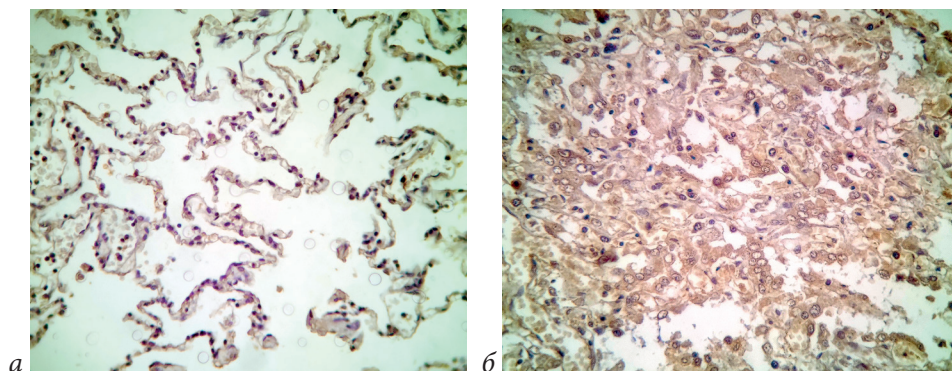


Рис. 4. CD3-позитивные клетки (окраска красного цвета) в легких, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

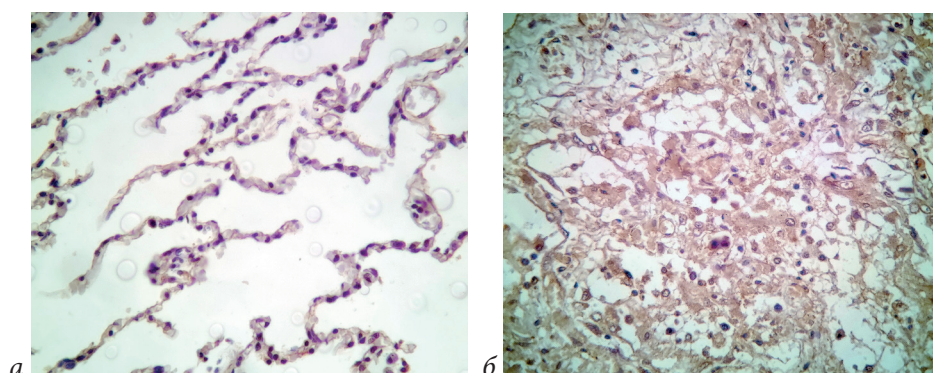


Рис. 5. CD4-позитивные клетки (окраска красного цвета) в легких, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

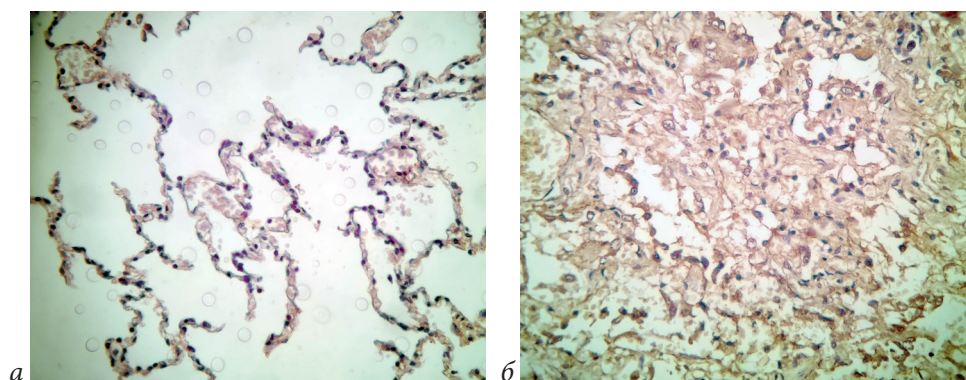


Рис. 6. CD8-позитивные клетки (окраска красного цвета) в легких, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

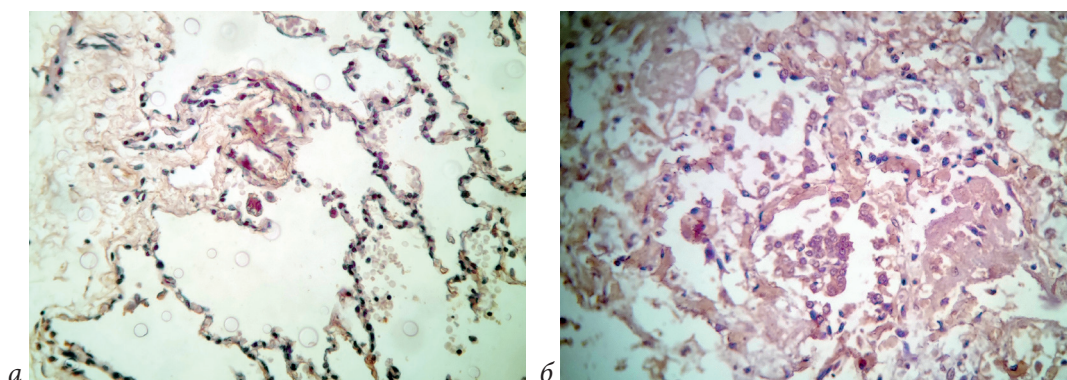


Рис. 7. CD20-позитивные клетки (окраска красного цвета) в легких, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

Большинство CD20+-позитивных клеток при COVID-19 выявлялось в просвете альвеол, в группе сравнения — в капиллярах межальвеолярных перегородок и редко в просвете альвеол. Среднее число CD3+-лимфоцитов в легких пациентов с COVID-19 было в 127 раз выше по сравнению с группой сравнения (табл. 3). Наибольший рост показали CD4+-и CD8+-лимфоциты, средние значения которых были выше аналогичных показателей группы сравнения в 561 и 174 раза, соответственно (табл. 2). Среднее значение CD20+-лимфоцитов было выше показателя группы сравнения в 2,1 раза.

Таблица 2

Средние значения субпопуляций лимфоцитов
в легочной ткани, М (SD)

Субпопуляция лимфоцитов	Пациенты с COVID-19	Группа сравнения	p-значение
CD3+	140,4 (8,1)	1,1 (0,2)	$p = 0,00001$
CD4+	56,1 (5,7)	0,1 (0,1)	$p = 0,00002$
CD8+	69,6 (7,2)	0,4 (0,1)	$p = 0,00001$
CD20+	5,0 (0,8)	2,3 (0,3)	$p = 0,00500$

Примечание: М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Селезенка. Медиана площади белой пульпы селезенки у пациентов, умерших от COVID-19, была в 1,6 раза меньше по сравнению с группой сравнения: пациенты с COVID-19–25 [20–30]; группа сравнения — 40 [30–40] ($p = 0,003$). В возрасте 60–70 лет на 30,0 % ($p < 0,05$), в 70–80 лет — на 28,1 % ($p < 0,05$) (рис. 8).

В возрастной группе старше 80 лет площадь белой пульпы селезенки не отличалась от показателя группы сравнения ($p > 0,05$). В отличие от больных с COVID-19, в группе сравнения статистических различий площади белой пульпы селезенки у пациентов разных возрастов не выявлено (рис. 8).

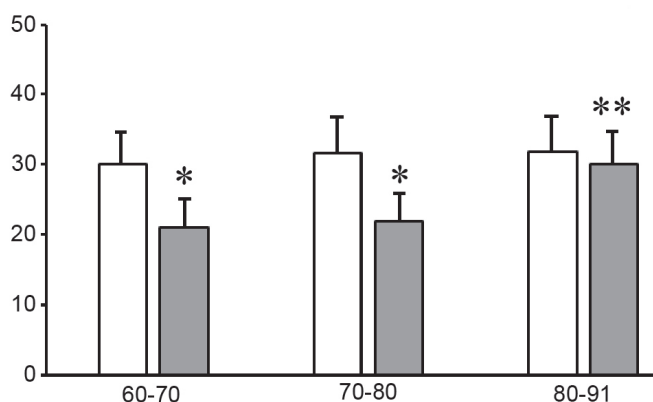


Рис. 8. Площадь белой пульпы селезенки (мм²) пациентов различных возрастных групп:

белые столбы — контрольные группы, серые — пациенты с COVID-19;

* — достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$), ** — достоверное отличие от группы пациентов 60–70 среди пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$)

У пациентов, умерших от COVID-19, установлено двукратное снижение числа лимфоцитов CD3+ в селезенке по сравнению с группой сравнения (табл. 5). Наиболее выраженным было уменьшение лимфоцитов CD8+ — среднее значение показателя у пациентов с COVID-19 было меньше по сравнению с группой сравнения в 2,8 раза (табл. 5). Число лимфоцитов CD4+ было ниже, чем в группе сравнения на 55 %, лимфоцитов CD20+ — в 1,8 раза (табл. 3).

Далее мы сравнили средние количественные соотношения субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ в легких и селезенке. У пациентов, умерших от COVID-19, это соотношение для CD3+-лимфоцитов составило 3,1; для лимфоцитов CD4+ и CD8+ — 1,2 и 2,9 соответственно. В группе сравнения индекс соотношения для лимфоцитов CD3+ составил 0,01; для лимфоцитов CD4+ и CD8+ — 0,001 и 0,005 соответственно.

Таблица 3

Средние значения субпопуляций лимфоцитов в селезенке, М (SD)

Субпопуляция лимфоцитов	Пациенты с COVID-19	Группа сравнения	p-значение
CD3+	44,3 (4,2)	98,4 (5,6)	0,0001
CD4+	43,9 (5,4)	79,4 (5,1)	0,0001
CD8+	23,7 (3,3)	66,8 (5,7)	0,0002
CD20+	54,0 (7,4)	100,7 (9,9)	0,001

Примечание: М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Позитивные клетки CD3+ у пациентов обеих исследуемых групп локализовались преимущественно в лимфатической оболочке вокруг селезеночной артерии и в краевой зоне, а также были рассеяны в красной пульпе (рис. 9). Позитивные клетки CD4+ накапливались в лимфатической оболочке вокруг селезеночной артерии и красной пульпы (рис. 10). Позитивные клетки CD8+ были рассеяны в белой и красной пульпе (рис. 11), позитивные клетки CD20+ — в краевых участках белой пульпы (рис. 12).

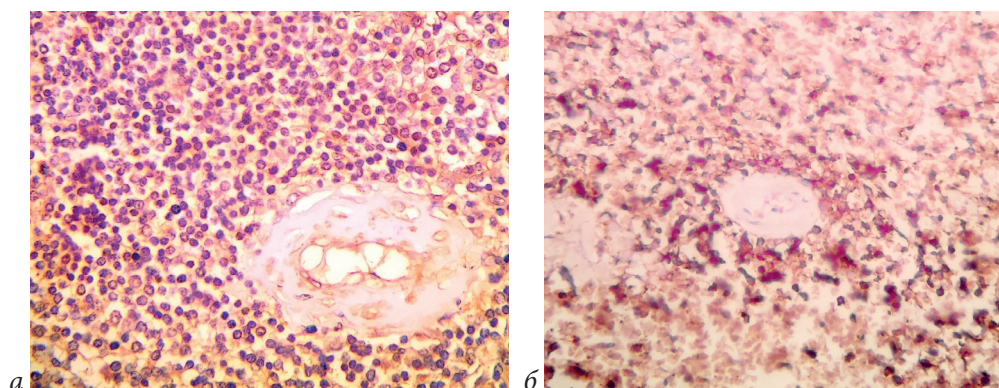


Рис. 9. CD3-позитивные клетки (окраска красного цвета) селезенки, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

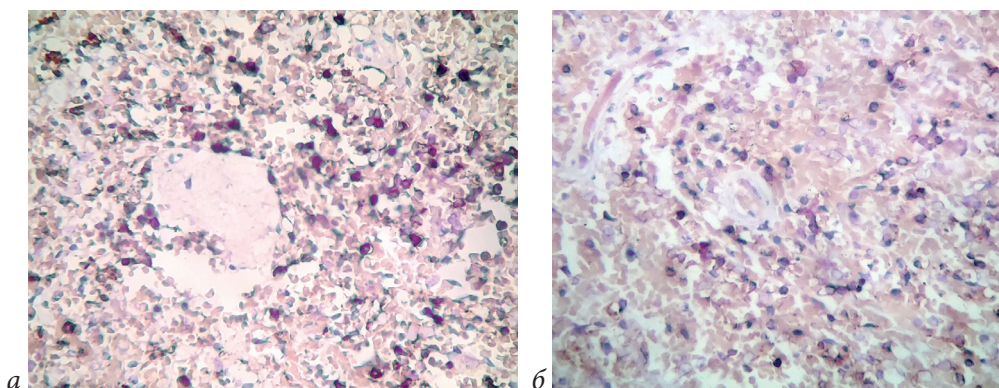


Рис. 10. CD4-позитивные клетки (окраска красного цвета) селезенки, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

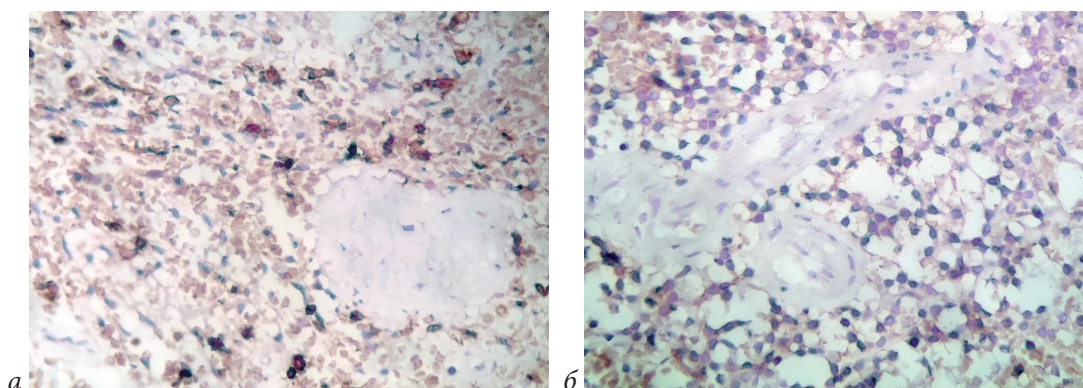


Рис. 11. CD8-позитивные клетки (окраска красного цвета) селезенки, $\times 100$:
а — пациент без COVID-19, б — пациент с COVID-19

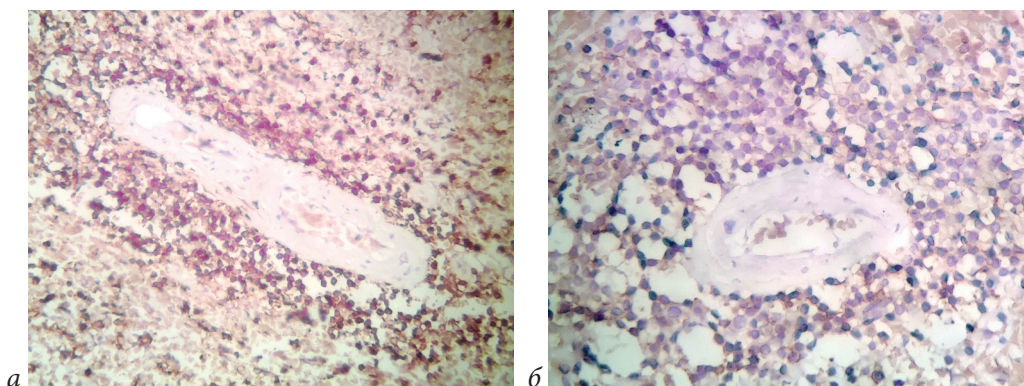


Рис. 12. CD20-позитивные клетки (окраска красного цвета) селезенки $\times 100$:

а — пациент без COVID-19, б — пациент COVID-19

Обсуждение

Как известно, у здоровых людей существует баланс числа лимфоцитов крови и различных органов. При тяжелых формах COVID-19 этот баланс нарушается, что на практике часто проявляется лимфопенией [1]. В метаанализе, проведенном К. Чжао и др. (*англ.* Q. Zhao et al.), было установлено, что лимфопения у пациентов с COVID-19 прямо коррелирует с неблагоприятным исходом [12]. В нашем исследовании группой сравнения были пациенты, умершие от неинфекционных причин и не имевших признаков поражения легких. Было установлено, что у пациентов с COVID-19, абсолютное количество лимфоцитов венозной крови было в 6,7 раза меньше по сравнению с показателем группы сравнения. Наиболее выраженным это снижение было среди больных 70–80 лет и старше 80 лет — в 7,3 и 6,3 раза соответственно. Одна из наиболее вероятных и очевидных причин лимфопении у пациентов с COVID-19 — миграция лимфоцитов в легкие (орган-мишень для SARS-CoV-2). Этому процессу, как известно, могут способствовать молекулы адгезии ICAM-1 (*англ.* intercellular adhesion molecule-1), ICAM-2, VCAM-1 (*англ.* vascular cell adhesion molecule-1), P- и E-селектины, экспрессирующиеся на поверхности эндотелиальных клеток [13], а также провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β и интерлейкин-18 [14], концентрация которых возрастает в ткани легких при тяжелых формах COVID-19 [15]. В проведенном нами исследовании у пациентов, умерших от COVID-19, в легочной ткани были выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения с формированием лимфоцитарно-маркофагальных инфильтратов. Эта типичная для COVID-19 морфологическая картина поражения легочной ткани хорошо известна и ранее была уже описана различными исследовательскими группами [6, 7, 16]. Сравнительно недавно она представлена в систематическом обзоре, выполненном Р.Г. Менезес и др. (*англ.* R. G. Menezes et al.) [17]. Нам представлялось важным связать количественный рост числа лимфоцитов в легочной ткани с миграцией этих клеток из селезенки, одного из ключевых органов иммунной системы, и количественно оценить субпопуляции лимфоцитов в этих органах. Анализ показал массивный прирост количества лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ в легочной ткани у пациентов, умерших от COVID-19. Наиболее выраженное увеличение демонстрировали субпопуляции лимфоцитов CD4+ и CD8+, количество которых в ткани легких возрастало в 561 и 174 раза соответственно. Число лимфоцитов CD20+ увеличивалось в 2,1 раза. Столь статистически значимое увеличение очевидно было связано с большим объемом поражения легких, что соответствовало, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, критериям КТ-3, и выраженной воспалительной реакции в крови. Этот рост, на наш взгляд, связан с участием

этих клеток, особенно лимфоцитов CD4 и CD8 в формировании иммунного ответа на начальной стадии COVID-19. Благодаря цитотоксическому эффекту лимфоциты CD8 выполняют ключевую роль в элиминации возбудителя, в этом случае, SARS-CoV2 [18–20].

Другой клинически значимой причиной лимфопении у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 может быть количественное снижение лимфоцитов в органах иммунной системы [21]. В публикации Х. Сюй и др. (англ. X. Xu et al.) сообщается об уменьшении пула Т- и В-лимфоцитов в лимфоузлах и селезенке при COVID-19, свидетельствующей о иммунной дисфункции [8]. Частым признаком снижения иммунной функции селезенки, регистрируемым у пациентов с COVID-19, является атрофия белой пульпы [8, 22]. В нашем исследовании у больных с COVID-19 было выявлено двукратное снижение числа лимфоцитов CD3+ в ткани селезенки по сравнению с показателем группы сравнения. Наиболее выраженным было падение числа лимфоцитов CD8+ — среднее значение показателя в группе с COVID-19 было меньше по сравнению с группой сравнения в 2,8 раза. Уменьшение количества лимфоцитов CD4+ относительно показателя группы сравнения было умеренно выраженным — на 55 %, число лимфоцитов CD20+ снижалось в 1,8 раза. Полученные нами результаты согласуются с данными, приведенными в систематическом обзоре Р.Г. Менезес и др. (англ. R. G. Menezes et al.), что подтверждает факт уменьшения популяции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ в селезенке [17].

Известно, что большинство Т- и В-клеток селезенки являются частью рециркулирующего пула лимфоцитов, которые непрерывно мигрируют по вторичным лимфоидным и другим органам (легкие, печень, почки и др.) [9]. Увеличение числа лимфоцитов в легочной ткани, с одной стороны, и снижение их в селезенке — с другой, свидетельствует о перераспределении лимфоцитов между органами.

Еще одной возможной причиной лимфопении при тяжелых формах COVID-19 может быть снижение лимфопоэза [8, 23]. Выраженность этого явления нами оценивалась по измерению площади белой пульпы селезенки. Известно, что площадь белой пульпы селезенки с возрастом уменьшается [24]. В проведенном нами исследовании в группе сравнения статистических различий площади белой пульпы селезенки у пациентов различных возрастных групп не выявлено. Однако среди умерших от COVID-19 указанная площадь была в 1,6 раза меньше, чем в группе сравнения. У пациентов 60–70 лет она уменьшилась на 30 %, в 70–80 лет — на 28,1 %. У лиц старше 80 лет площадь белой пульпы селезенки, как ни удивительно, не отличалась от показателя контроля, что могло быть связано с меньшей выраженностью воспалительного ответа, индуцированного SARS-CoV2. Снижение количества субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ в селезенке, а также уменьшение площади ее белой пульпы указывают на угнетение лимфопоэза и развитие иммуносупрессии, увеличивая риск развития вторичных бактериальных и оппортунистических инфекций [25]. Неизвестно, обратима ли иммунологическая дисфункция селезенки. При этом, снижение иммунной функции селезенки, отсутствие этого органа (аспления) — факторы, с которыми ассоциируется риск неблагоприятного исхода COVID-19 [26].

Заключение

У пациентов с COVID-19 отмечается перераспределение лимфоцитов в организме — увеличение их числа в легочной ткани и снижение в селезенке. Наиболее выраженное увеличение в легких демонстрировали субпопуляции лимфоцитов CD4+ и CD8+. В селезенке наиболее выраженным было снижение лимфоцитов CD8+. Установлено снижение площади

белой пульпы селезенки у пациентов с COVID-19 в возрастной группе 60–80 лет, указывающее на снижение лимфопоэза и развитие иммуносупрессии.

Список источников | References

1. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021;35:1–16. DOI: <https://doi.org/10.1177/20587384211048026>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475–481. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5).
4. Cizmecioglu A, Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Emsen A, Korknaz C, Esenkaya Tasbent F, et al. T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(5):2867–2874. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26742>.
5. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Archiv*. 2021;478:137–150. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>.
6. Zayratiants OV, Malyavin AG, Samsonova MV, Chernyaev AL, Mishnev OD, Mikhaleva LM, et al. Pathomorphological changes in the lungs during COVID-19: Clinical and therapeutic parallels. *Therapy*. 2020;5:35–46. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.
7. Hu Ch-AA, Murphy I, Klimaj S, Reece J, Chand HS. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. *The Open COVID Journal*. 2021;1:22–31. DOI: <https://doi.org/10.2174/2666958702101010022>.
8. Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576–582. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278>.
9. Zaitsev VB, Fedorovskaya NS, Diakonov DA, Fedorovskiy AM, Dorokh LB, Koledayeva YV, et al. Morpho-functional characteristics of human spleen (an immunohistochemical study). *Morphology*. 2013;143(3):27–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.398615>.
10. Khaertynov KhS, Anokhin VA, Burganova GR, Pevnev GO, Mavlikeev MO, Kiyasov AP, et al. Intestinal mucosal lymphocytes in neonatal sepsis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):52–59 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-52-59>.
11. Khaertynov KhS, Anokhin VA, Burganova GR, Pevnev GO, Mavlikeev MO, Kiyasov AP, et al. Adaptive immunity in the mucous membrane of the duodenum in neonatal sepsis. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(1):31–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-31>.
12. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:131–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
13. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly EC, Zarbock A, et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: Lessons from influenza for COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21:49–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00470-2>.
14. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology. Current perspectives. *Pulmonology*. 2021;27(5):423–437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>.
15. Frisoni P, Neri M, D'Errico S, Alfieri L, Bonuccelli D, Cingolani M, et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: From viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2022;18(1):4–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9>.
16. Poloni TE, Moretti M, Medici V, Turturici E, Belli G, Cavriani E, et al. COVID-19 Pathology in the lung, kidney, heart and brain: The different roles of T-Cells, macrophages, and microthrombosis. *Cells*. 2022;11(19):3124. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11193124>.
17. Menezes RG, Rizwan T, Saad Ali S, Hassan W, Khetspal A, Aqil M, et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: A systematic review of current evidence. *Legal Medicine*. 2022;54:102001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2021.102001>.
18. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861–880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
19. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.

20. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, Hanson AL, Kotagiri P, Dunmore BJ, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021;54(6):1257–1275.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.010>.
21. Evdokimova AE, Khaertynov KhS, Anokhin VA, Raginov IS. Immune dysregulation in coronavirus infection COVID-19. *Journal Infectology*. 2025;17(3):24–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2025-17-3-24-32>.
22. Xiang Q, Feng Z, Diao B, Tu C, Qiao Q, Yang H, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:661052. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052>.
23. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses*. 2021;13:1876. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13091876>.
24. Ovseenko TE, Kaplunova OA, Sokolov VV. Structural organization of the spleen in the age aspect. *Medical Herald of the South of Russia*. 2011;4:39–43. (In Russ.). EDN: <https://e-library.ru/OOKMTZ>.
25. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, Gandhi H, Polisetty SR, Ang SP, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(3):e23687. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.23687>.
26. Cococcia S, Lenti MV, Santacroce G, Achilli G, Borrelli de Andreis F, Di Sabatino A. Liver-spleen axis dysfunction in COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(35):5919–5931. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5919>.

Информация об авторах

Арина Эдуардовна Евдокимова — аспирант кафедры детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: tilai.ar@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9851-2386>

Иван Сергеевич Рагин — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей патологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; заведующий патологоанатомическим отделением, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия; профессор кафедры профилактической медицины, институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия.

E-mail: raginovi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5279-2623>

Халит Саубанович Хаертынов ✉ — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

E-mail: khalit65@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Владимир Алексеевич Анохин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: anokhin56@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Амина Гаязовна Овчинникова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: ag_ovchinnikova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7450-9893>

Information about the authors

Arina E. Evdokimova — Postgraduate Student of the Department of Children's Infections Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: tilai.ar@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9851-2386>

Ivan S. Raginov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Pathology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Head of the Pathological Anatomy Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; Professor of the Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: raginovi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5279-2623>

Khalit S. Khaertynov ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Children's Infections Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: khalit65@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Vladimir A. Anokhin — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Infections Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: anokhin56@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Amina G. Ovchinnikova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: ag_ovchinnikova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7450-9893>

Рукопись получена: 20 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 27 мая 2026. Принята к публикации: 9 июля 2026.

Received: 20 March 2026. Revised: 27 May 2026. Accepted: 9 July 2026.

УДК 616-053:616.98:612.017.1

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.49><https://elibrary.ru/OUWKFS>

Новая коронавирусная инфекция как фактор риска формирования отдаленных последствий болезни у детей

Ольга Михайловна Оленькова^{1✉}, Ольга Петровна Ковтун²,
Алебай Усманович Сабитов²

¹ Клинико-диагностический центр им. Я. Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ dcldevir@mail.ru

Аннотация

COVID-19 у детей вызывает статистически значимые изменения со стороны иммунной и свертывающей систем. Изменения показателей иммунитета и гемостаза сохраняются и в постковидный период, что, в свою очередь, может приводить к формированию неблагоприятных последствий перенесенной инфекции.

Цель исследования — определение факторов риска формирования отдаленных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей.

Материалы и методы. Проведена оценка состояния иммунной системы и системы гемостаза у детей в острый и отдаленный периоды (спустя 4–4,5 месяца после болезни), а также анализ состояния здоровья детей, перенесших COVID-19 ($n = 132$). Впервые проведены исследования для анализа состояния иммунитета у болеющих COVID-19 детей и уровня протективности к вакциноуправляемым инфекциям ($n = 60$).

Результаты. В острый период COVID-19 в иммунограмме детей зарегистрировано увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов ($p < 0,001$), снижение сывороточных IgM и IgG ($p < 0,050$), высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов старше 8-ми лет отмечали наличие лейкопении ($p < 0,050$), лимфоцитоза ($p < 0,050$), нейтропении ($p < 0,001$) и снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,050$). В постковидный период сохранялся сниженный уровень иммуноглобулинов М и G, нейтропения, повышенный уровень активированных Т-лимфоцитов, высокий уровень ЦИК.

Оценка показателей коагулограммы в дебюте НКВИ показала наличие сниженной агрегации тромбоцитов ($p < 0,010$), тромбинового времени ($p < 0,001$), увеличение концентрации фибриногена и D-димера ($p < 0,001$), времени лизиса эуглобулинов и высокое содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). После перенесенной SARS-CoV-2-инфекции сохранились повышенными значения уровня фибриногена, D-димера, времени лизиса эуглобулинов, РФМК.

Обсуждение. Острый период НКВИ характеризовался активацией клеточного и фагоцитарного иммунитета, недостаточной гуморальной защитой и высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов. Реакция иммунной системы зависела от возраста детей. В постковидный период у детей 3–17 лет сохранялись отклонения в иммунограмме, указывающие на постинфекционную дисрегуляцию и иммунную недостаточность. Изменения в системе гемостаза в начале НКВИ имели прокоагулянтную направленность и сохранялись в постковидный период. Выявленные изменения в иммунограмме и коагулограмме, а также отклонения в состоянии здоровья детей после COVID-19, позволяют выделить группы риска по развитию неблагоприятных последствий.

Заключение. Сохраняющиеся отклонения в иммунной, свертывающей системах и состоянии здоровья детей в постковидный период, низкий уровень защищенности к инфекционным заболеваниям и прививаемым инфекциям являются предрасполагающими факторами развития неблагоприятных последствий и позволяют сформировать группы риска среди детей по их развитию.

Ключевые слова: COVID-19, дети, иммунитет, гемостаз, постковидные состояния

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. О. П. Ковтун, А. У. Сабитов — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. О. М. Оленькова заявляет, что явных или потенциальных конфликтов интересов нет.

Соответствие принципам этики. Все исследования проводились в рамках выполнения диссертационной работы и в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены комитетом по этике Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 26 июня 2020). Родители детей или их представители подписывали добровольное письменное согласие на обследование.

Для цитирования: Оленькова О. М., Ковтун О. П., Сабитов А. У. Новая коронавирусная инфекция как фактор риска формирования отдаленных последствий болезни у детей // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25. № 4. С. 49–66. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.49>. EDN: <https://elibrary.ru/OUWKFS>.

New Coronavirus Infection as a Risk Factor for The Development of Long-Term Consequences of The Disease in Children

Olga M. Olenkova^{1✉}, Olga P. Kovtun², Alebay U. Sabitov²

¹ Clinical Diagnostic Center named after Ya. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ dcldvir@mail.ru

Abstract

COVID-19 in children causes significant changes in the immune and coagulation systems, which persist in the post-COVID period, which can lead to the formation of adverse consequences.

Objective of the study was to determine the risk factors for the development of long-term consequences of a new coronavirus infection in children.

Materials and methods. The assessment of the state of the immune and coagulation systems in children in the acute and long-term period, as well as the analysis of the health status of children who have had COVID-19 ($n = 132$). Research was conducted to analyze the immune status of children with COVID-19 and their level of protection against vaccine-preventable infections ($n = 60$).

Results. During the acute period of COVID-19, children's immunograms showed an increase in the level of activated T-lymphocytes ($p < 0.001$), a decrease in serum IgM and IgG ($p < 0.050$), and a high level of CIC ($p < 0.050$). In addition, patients over 8 years of age had leukopenia ($p < 0.05$), lymphocytosis ($p < 0.05$), neutropenia ($p < 0.001$), and decreased neutrophil absorption activity ($p < 0.05$). In the post-COVID period, there was a reduced level of immunoglobulins M and G, neutropenia, an increased level of activated T-lymphocytes, and a high level of CIC. Evaluation of coagulogram indicators at the debut of NCI showed the presence of reduced platelet aggregation ($p < 0.010$), thrombin time ($p < 0.001$), increased concentration of fibrinogen and D-dimer ($p < 0.001$), euglobulin lysis time and high content of RFMC. After SARS-CoV-2 infection, increased values of fibrinogen, D-dimer, euglobulin lysis time, RFMC remained.

Discussion. The acute period of NCI was characterized by activation of the cellular and phagocytic links, insufficient levels of humoral protection, high levels of circulating immune complexes, and age-related differences. Changes in hemostasis indicators at the onset of COVID-19 were procoagulant and persisted in the post-COVID period. The identified laboratory changes and health abnormalities provide a basis for identifying risk groups among those who have recovered from the disease.

Conclusion. Persistent abnormalities in the immune, coagulation, and health systems of children during the post-COVID period, as well as a low level of protection against infectious diseases and vaccine-preventable infections, are predisposing factors for the development of adverse consequences and allow for the formation of risk groups among children based on their development.

Keywords: COVID-19, children, immunity, hemostasis, post-COVID conditions

Funding. The authors state that the study was not funded externally.

Conflict of interest. O. P. Kovtun and A. U. Sabitov are members of the editorial board of the *Ural Medical Journal*; both did not participate in the review and peer-review of the material, as well as in the decision to publish it. O. M. Olenkova declares that there are no apparent or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All studies were conducted as part of the dissertation work and in accordance with the principles of biomedical ethics outlined in the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments. They were also approved by the Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 5 dated 26 June, 2020). Parents or legal representatives of the children signed a voluntary written consent form for the examination.

For citation: Olenkova OM, Kovtun OP, Sabitov AU. New Coronavirus Infection as a Risk Factor For The Development of Long-term Consequences of The Disease in Children. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):49–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.49>. EDN: <https://elibrary.ru/OUWKFS>.

© Оленькова О. М., Ковтун О. П., Сабитов А. У., 2026

© Olenkova O. M., Kovtun O. P., Sabitov A. U., 2026

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ИОЗ — индекс острой заболеваемости

Me — медиана

НКВИ — новая коронавирусная инфекция

НСТ-тест — нитросиний тетразолиевый тест

ПВ — полиовирус

РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

CD — кластер дифференцировки (*англ.* cluster of differentiation)

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* coronavirus disease 2019)

Ig — иммуноглобулин (*англ.* immunoglobulin)

M — средняя величина (*англ.* mean)

НК-клетки — естественные киллеры (*англ.* natural killer cells); **TNK-клетки** — Т-натуральные киллеры (*англ.* natural killer T cells)

SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (*англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standart deviation)

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* coronavirus disease 2019, COVID-19) — это новое заболевание, с которым жители планеты впервые столкнулись в конце 2019 г., а в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о статусе пандемии. Удельный вес детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) в мире, по данным литературы, был в пределах от 34,0% до 65,0% [1]. В нашей стране на долю детей приходилось до 12,0% зараженных, при этом более 65,0% от их числа составили школьники в возрасте от 7 до 17 лет [2–4]. Известно, что инфицированию вирусом коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (*англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) подвержены дети всех возрастов без выраженных половых различий [5]. В детской популяции COVID-19 преимущественно характеризовалась бессимптомным или малосимптомным течением. При наличии клинических проявлений ведущими признаками были

лихорадка, непродуктивный кашель, боль в горле, заложенность носа, головная боль, миалгия, тошнота, слабость. К редким проявлениям инфекции относятся свистящее дыхание, аносмия, дисгевзия, сыпь, поражение желудочно-кишечного тракта, ковидные пальцы (покраснения и отек кончиков пальцев рук и ног, на которых могут располагаться пузырьки и гнойнички). Выздоровление, как правило, наступало к концу 1–2 недели [6].

Несмотря на более благоприятное течение (НКВИ у пациентов педиатрического профиля чаще регистрировали в легкой или среднетяжелой форме), со стороны иммунной и свертывающей систем у детей при COVID-19 описаны статистически значимые отклонения, при этом данные об этих изменениях противоречивы. По результатам исследований группы ученых [7] при лабораторном обследовании детей в дебюте SARS-CoV-2-инфекции отмечали, что содержание Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и соотношение кластера дифференцировки 4+/кластера дифференцировки 8+ (*англ.* cluster of differentiation 4+/cluster of differentiation 8+, CD4+/CD8+) соответствовало возрастным нормам. При этом уровень Т-лимфоцитов все же имел тенденцию к увеличению, а уровень В-лимфоцитов (CD19+) и естественных киллеров (*англ.* natural killer cells, NK-клеток) был ниже референтных значений. Другие авторы сообщают о том, что у детей наблюдается более высокое абсолютное содержание лимфоцитов при одновременном снижении уровня NK-клеток, умеренном увеличении лейкоцитов в крови [8, 9].

Изменения в системе гемостаза имеют важное значение в патогенезе НКВИ. При госпитализации у пациентов с COVID-19, как правило, фиксировали высокие значения D-димера, продуктов деградации фибрина и значение протромбинового времени [10]. Гемостазиологические отклонения при SARS-CoV-2-инфекции преимущественно имели прокоагулянтную направленность [11].

После окончания пандемии ученых в большей степени стала волновать тема постковидных осложнений и вероятность развития неблагоприятных последствий перенесенного COVID-19 [12–15]. Актуальность этого вопроса подтверждается созданием в 2024 г. классификации клинических форм постковидного синдрома, которая включала в себя 4 вида вариантов: вирус-ассоциированные, ятрогенные, генетически-обусловленные и соматически обусловленные формы [16]. К числу клинических проявлений постковидного синдрома относят поражение легких, когнитивные расстройства, вторичные иммунодефициты, миокардиты, артриты, поражения желудочно-кишечного тракта, обострения хронических заболеваний и др. Ввиду наличия в период после НКВИ множества патологических состояний, оценка состояния здоровья детей, перенесших бессимптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции, требует дальнейшего изучения и уточнения [17, 18].

Пандемия COVID-19, безусловно, оказала влияние на такое важное направление в поддержании здоровья населения, как вакцинация. Исследования по оценке уровня коллективного иммунитета у детей немногочисленны, как у здоровых детей, так и у болеющих или перенесших COVID-19, лиц. Вероятно, что вирус SARS-CoV-2 может быть причиной снижения протективности детей к вакциноуправляемым инфекциям.

Материалы и методы

В период распространения COVID-19 (2020–2022 гг.) в Клинико-диагностическом центре им. Я. Б. Бейкина проведены исследования с целью определения иммунного статуса, показателей гемостаза и уровня поствакцинальных антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей. Критериями включения были: возраст пациентов (от 3 до 17 лет); наличие

диагноза U07.1 — коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован; наличие полного вакцинального статуса у обследуемых. В лабораторное тестирование входило:

- 1) определение показателей иммунограммы (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, Т-натуральные киллеры (*англ.* natural killer T cells, TNK-клетки), В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, NK-клетки, активированные Т-лимфоциты, Т-лимфоциты, иммуноглобулин А (*англ.* immunoglobulin A, IgA), IgM, IgG, бактерицидная активность лейкоцитов, нитросиний тетразолиевый тест (НСТ-тест), поглотительная активность моноцитов и нейтрофилов, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)) в острый период НКВИ ($n = 121$) и постковидный период ($n = 94$); контрольную группу составили здоровые лица соответствующего возраста ($n = 84$);
- 2) определение показателей гемостаза (тромбоциты, агрегация тромбоцитов, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, фибриноген, АТ-III, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), лизис эуглобулинов, РФМК, D-димер) у детей в острый период НКВИ ($n = 131$) и постковидный период ($n = 52$); контрольную группу составили здоровые лица аналогичного возраста ($n = 113$);
- 3) определение IgG к вакциноуправляемым инфекциям (корь, коклюш, эпидемический паротит, дифтерия) и вируснейтрализующих антител к полиовирусам (ПВ) I и III типов у 60 детей, болеющих COVID-19.
- 4) В ходе работы были проанализированы истории болезней детей ($n = 74$), поступивших на стационарное лечение с COVID-19, а также амбулаторно-поликлинические карты (в автоматизированной информационной системе «Медицинская интегрированная регистратура», $n = 132$) детей, перенесших COVID-19 в 2020–2022 гг., для оценки состояния здоровья в постковидный период.

Общее количество обследованных детей и методы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Общее количество обследованных детей и методы исследования

Исследования	Острый период COVID-19	Постковидный период	Контрольная группа
Иммунограмма	121	94	84
Коагулограмма	131	52	113
Антитела к вакциноуправляемым инфекциям	60	—	—
Анализ историй болезни	74	—	—
Анализ амбулаторно-поликлинических карт	—	132	—

Выявление рибонуклеиновой кислоты осуществляли методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Выделение рибонуклеиновой кислоты вируса проводили с использованием наборов реагентов МагноПрайм ФАСТ-Р (ООО «НекстБио», Россия) на автоматической станции Thermo Scientific KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Амплификация проходила на приборах RotorGene (Qiagen GmbH, Германия) с использованием наборов «АмплиСенс®Cov-Bat-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5380 (Mindray, Китай); основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе BD FACSCantoII (Becton Dickinson, США); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-680 (Beckman Coulter Inc., США); уровень циркулирующих иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительную и бактерицидную активность лейкоцитов оценивали методом проточной цитометрии.

Специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, а также IgG к кори, коклюшу, эпидемическому паротиту и дифтерии определяли методом иммуноферментного анализа (наборы АО «Вектор Бест» Россия, «NovaTec» Германия).

Вируснейтрализующие антитела к вирусам полиомиелита определяли в реакции биологической нейтрализации цитопатического действия вируса на клеточных линиях.

Показатели гемостаза определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex, Япония), агрегометре Chronolog-570 (Chrono-Log Corporation, США), автоматическом коагулологическом анализаторе CS-5100 с (Sysmex, Япония).

Для обработки результатов использовали стандартные статистические методы в зависимости от типов данных. Количественные показатели проверяли на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилкса (при $n \leq 50$) и Колмогорова — Смирнова (при $n \geq 50$). В связи с малочисленными выборками были использованы и методы непараметрической статистики. Описание количественных признаков представляли в виде медианы (Me) и границ доверительного интервала (ДИ) — 95%; средней величины (*англ.* mean, M) и стандартного отклонения (*англ.* standard deviation, SD); значимость различий средних величин в различных группах оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (Uкр) для малой выборки; сравнение качественных параметров проводили с помощью F-критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,050$. Статистические показатели вычисляли с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 10 (Microsoft Corporation, США).

Родители детей или их представители подписывали добровольное письменное согласие на обследование.

Результаты

В стационар дети поступали на $(5,30 \pm 0,57)$ день болезни, как правило из семейных очагов COVID-19. Среди госпитализированных в 53 случаях были мальчики (71,6%), в 21 — девочки (28,4%). Среднетяжелое течение было зарегистрировано в 85,1% ($n = 63$), легкое в 14,9% ($n = 11$), тяжелая форма НКВИ установлена у 1 ребенка. На $(8,14 \pm 0,5)$ день пребывания пациентов в стационаре отмечали улучшение состояния. При проведении рентгенографии лишь в 12 случаях были выявлены признаки пневмонии (16,2%). Клинические проявления НКВИ характеризовались острым началом, наличием лихорадки у детей, жалобами на слабость, кашель, выделения из носа, снижение аппетита. При осмотре пациентов 3–17 лет наблюдали гиперемии и/или зернистость слизистой зева, обложенность языка, увеличение миндалин, при аускультации — жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы. Состояние детей в 85,1% случаев оценивали как средней степени тяжести, при этом в 33,8% превалировал синдром инфекционного токсикоза, в 40,5% — респираторный синдром (табл. 2).

Таблица 2

Клинические симптомы/синдромы COVID-19 у детей ($n = 74$)

Симптомы	Абс.	%	Симптомы	Абс.	%
Температура	67	90,5	Хрипы сухие	11	14,9
Гиперемия/зернистость зева	72	97,3	Хрипы влажные	7	9,5
Жесткое дыхание	66	89,2	Сыпь	10	13,5
Состояние средней тяжести:	63	85,1	Боль/першение в горле	9	12,2
• респираторный синдром	30	40,5	Аносмия	9	12,2
• инфекционно-токсический синдром	25	33,8	Головная боль	8	10,8
• дыхательная недостаточность	1	1,4	Затрудненное дыхание	7	9,5
Выделения из носа	53	71,6	Одышка	3	4,1
Слабость	48	64,9	Нарушение стула	2	2,7
Кашель	43	58,1	Лимфоузлы увеличены	2	2,7
Миндалины I ст	31	41,9	Изменение вкуса	1	1,4
Миндалины II ст	13	17,6	Тошнота/рвота	1	1,4
Снижение аппетита	20	27	Боль в животе	1	1,4
Обложенность языка	19	25,7	Головокружение	1	1,4
Боль в грудной клетке	13	17,6	Кровоизлияния в склере	1	1,4

Анализ частоты встречаемости тех или иных клинических проявлений у детей от 3 до 17 лет показал, что симптомы респираторного синдрома достоверно чаще наблюдали в возрастной группе 3–7 лет, в то время как для старших детей доминирующими были проявления инфекционного-токсического синдрома (табл. 3).

Таблица 3

Клинические признаки COVID-19 у детей в возрастных группах, %

Симптомы	3–7 лет (<i>n</i> = 20)		8–14 лет (<i>n</i> = 29)		15–17 лет (<i>n</i> = 25)		<i>p</i>
	1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Боль/першение в горле	0	—	3	10,3	6	24,0	1:2 = 0,260 1:3 = 0,026 2:3 = 0,274
Выделения из носа	20	100	19	65,5	14	56,0	1:2 = 0,003 1:3 = 0,0005 2:3 = 0,5789
Сыпь	1	5,0	2	6,9	7	28,0	1:2 = 1,00 1:3 = 0,059 2:3 = 0,065
Аносмия	0	—	4	13,8	5	20,0	1:2 = 0,135 1:3 = 0,056 2:3 = 0,715
Увелич.миндалин I ст	5	25,0	17	58,6	9	36,0	1:2 = 0,039 1:3 = 0,525 2:3 = 0,111

Окончание табл. 3

Симптомы	3–7 лет (<i>n</i> = 20)		8–14 лет (<i>n</i> = 29)		15–17 лет (<i>n</i> = 25)		<i>p</i>
	1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Увелич.миндалин II ст	0	—	2	6,9	11	44,0	1:2 = 0,5068 1:3 = 0,0005 2:3 = 0,003
Инфекционно-токсический синдром	3	15,0	11	37,9	11	44,0	1:2 = 0,112 1:3 = 0,050 2:3 = 0,7827
Респираторный синдром	15	75,0	5	17,2	10	40,0	1:2 = 0,0001 1:3 = 0,0337 2:3 = 0,0759

Настоящая работа является продолжением ранее начатого исследования, результаты которого уже частично были нами представлены [19, 20]. Следует напомнить, что по нашим данным острый период COVID-19 у детей характеризовался изменениями всех звеньев иммунитета в сравнении с детьми контрольной группы (табл. 4): общими закономерностями иммунного ответа, независимо от возраста пациентов, были увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов ($p < 0,001$), сниженное содержание сывороточных IgM и IgG ($p < 0,050$), высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$) У пациентов 8–14 лет и 15–17 лет в иммунограмме зарегистрированы лейкопения ($p < 0,050$) и нейтропения ($p < 0,001$), лимфоцитоз ($p < 0,050$), снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,050$). Наибольшее число изменений со стороны показателей иммунитета установлено у больных младшей возрастной группы (3–7 лет): помимо вышеуказанных общих изменений отмечены повышенный уровень TNK-клеток ($p < 0,001$) и В-лимфоцитов ($p < 0,001$), высокое значение НСТ-теста ($p < 0,001$) и поглотительной активности моноцитов ($p < 0,050$). При оценке уровня специфического иммунитета в первые дни болезни IgM к SARS-CoV-2 выявлены в 50,5 % случаев, IgG к SARS-CoV-2 — в 49,4 %.

Оценка результатов иммунологического обследования детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через ($131,8 \pm 10,05$) дней от начала болезни позволила выявить ряд отклонений в сравнении с детьми контрольной группы (табл. 5). У пациентов 3–7 лет в отдаленный после болезни период в иммунограмме отмечены высокий уровень TNK-клеток ($p < 0,001$) и В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Количество IgM было ниже аналогичного показателя в группе контроля ($p < 0,001$). По истечению длительного периода времени после перенесенного COVID-19 сохранялся высокий уровень ЦИК ($p < 0,001$). У больных 8–14 лет ($n = 37$) зарегистрированы нейтропения ($p < 0,01$) и снижение поглотительной активности данных клеток ($p < 0,001$). После перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов этой возрастной группы сохранялся высокий уровень активированных Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) и В-лимфоцитов ($p < 0,05$), гипои иммуноглобулинемия классов М ($p < 0,01$) и G ($p < 0,001$). Для иммунограммы детей 15–17 лет ($n = 20$) отмечено наличие повышенного уровня TNK-клеток ($p < 0,001$), активированных Т-лимфоцитов ($p < 0,001$), увеличение поглотительной активности моноцитов ($p < 0,01$) и бактерицидной активности лейкоцитов ($p < 0,001$). Сохранялся высокий уровень ЦИК ($p < 0,001$) на фоне сниженного содержания сывороточных IgM ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,001$).

Таблица 4

Показатели иммунограммы детей в острый период COVID-19

Показатели	Дети 3–7 лет				Дети 8–14 лет				Дети 15–17 лет			
	Группа наблюдения (n = 34)		Контрольная группа (n = 25)		Группа наблюдения (n = 39)		Контрольная группа (n = 26)		Группа наблюдения (n = 48)		Контрольная группа (n = 33)	
	Me	ДИ 95%	Me	ДИ 95%	Me	ДИ 95%	Me	ДИ 95%	Me	ДИ 95%	Me	ДИ 95%
TNK (CD3+CD16+CD56+), 10 ⁹ /л	0,08 ↑*	0,05–0,18	0,02	0,01–0,04	0,1	0,07–0,12	0,155	0,08–0,24	0,1	0,089–0,132	0,09	0,09–0,09
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,83 ↑*	0,71–0,99	0,47	0,37–0,57	0,32	0,29–0,45	0,32	0,24–0,4	0,29	0,24–0,34	0,27	0,23–0,33
Т-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	1,45	1,16–2,08	1,26	0,96–1,49	0,88	0,83–1,05	0,86	0,71–1,0	0,86 ↓**	0,71–1,0	0,98	0,86–1,16
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,83	0,63–0,98	0,72	0,56–0,87	0,62	0,49–0,67	0,53	0,39–0,66	0,6	0,525–0,71	0,55	0,46–0,63
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), 10 ⁹ /л	0,33	0,3–0,4	0,27	0,15–0,42	0,26	0,21–0,33	0,2	0,14–0,29	0,22	0,16–0,27	0,19	0,15–0,26
Актив. Т- лимфоциты (CD3+HLA-DR+), 10 ⁹ /л	0,08 ↑*	0,05–0,14	0,03	0,02–0,04	0,1 ↑*	0,08–0,12	0,02	0,01–0,02	0,13 ↑*	0,1–0,15	0,02	0,01–0,02
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	2,74	2,09–3,07	2,22	1,92–2,56	1,64	1,52–1,79	1,49	1,29–1,81	1,58	1,34–1,8	1,66	1,53–1,85
IgA, мг/мл	0,79	0,51–1,16	0,9	0,8–1,1	1,58	1,41–1,8	1,1	0,8–1,85	1,76	1,41–1,98	1,8	1,6–2,3
IgG, мг/мл	8,62 ↓**	6,32–8,93	9,6	7,6–10,7	10,59	9,76–11,3	11,35	10,9–12,2	10,9 ↓**	10,1–11,9	12,6	11,7–13,6
IgM, мг/мл	1,01 ↓*	0,85–1,2	1,3	1,3–1,6	1,06 ↓**	0,91–1,28	1,3	1,2–1,65	1,07 ↓*	0,975–1,27	1,9	1,3–1,9
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	36,7	31,4–45,0	44,3	35,5–49,6	32,3	29,7–37,5	36,65	33,4–44,0	40,5	32,9–42,1	35,3	33,6–41,8
НСТ-тест (спонтанный), %	9,0	5,0–14,0	10,0	5,0–13,0	4,0	2,0–6,0	4,0	2,0–7,0	3,5	3,0–6,0	4,0	2,0–5,0
НСТ-тест (стимулированный), %	17,5 ↑*	11,0–29,0	5,0	3,0–9,0	9,0	6,0–13,0	7,0	5,5–11,5	10,0	7,0–11,5	7,0	4,0–10,0
Поглотительная активность моноцитов 10 ⁹ /л	0,51 ↑**	0,4–0,62	0,34	0,27–0,43	0,31	0,25–0,35	0,315	0,26–0,41	0,31	0,275–0,36	0,3	0,27–0,34
Поглотительная активность нейтрофилов, 10 ⁹ /л	2,91	2,0–4,44	3,24	2,72–3,8	1,95 ↓*	1,5–2,59	3,32	2,71–3,65	2,53 ↓**	1,66–2,85	3,0	2,8–3,7
Циркулирующие иммунные комплексы, ед.опт.	56,5 ↑*	42,0–71,0	20,0	16,0–27,0	62,0 ↑*	46,0–67,0	22,5	18,0–28,0	68,5 ↑*	55,0–76,5	26,0	21,5–3,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,20	6,91–9,58	7,6	5,8–8,1	4,94 ↓**	4,55–5,65	6,25	5,4–7,1	5,39 ↓**	4,44–6,1	6,4	5,9–7,2
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,9 ↑**	3,58–4,39	3,1	2,7–3,45	2,27	2,14–2,69	2,145	1,87–2,42	2,03	1,9–2,44	2,25	1,9–2,46
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,53	0,44–0,69	0,46	0,34–0,61	0,33	0,28–0,39	0,38	0,32–0,51	0,36	0,3–0,41	0,37	0,331–0,424
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,96	2,1–4,61	3,63	2,92–4,2	2,0 ↓*	1,54–2,65	3,54	2,95–4,11	2,51 ↓*	1,77–2,94	3,3	3,14–4,24

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,050$.

Таблица 5

Показатели иммунограммы детей в постковидный период

Показатели	Дети 3–7 лет				Дети 8–14 лет				Дети 15–17 лет			
	Группа наблюдения (n = 37)		Контрольная группа (n = 25)		Группа наблюдения (n = 37)		Контрольная группа (n = 26)		Группа наблюдения (n = 20)		Контрольная группа (n = 33)	
	Me	ДИ 95 %	Me	ДИ 95 %	Me	ДИ 95 %	Me	ДИ 95 %	Me	ДИ 95 %	Me	ДИ 95 %
TNK (CD3+CD16+CD56+), 10 ⁹ /л	0,079 ↑ *	0,062–0,09	0,02	0,01–0,04	0,125	0,09–0,15	0,155	0,07–0,26	0,121 ↑ *	0,106–0,18	0,09	0,09–0,09
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,6 ↑ **	0,45–0,73	0,47	0,37–0,57	0,41 ↑ **	0,35–0,44	0,320	0,24–0,41	0,290	0,25–0,36	0,255	0,22–0,33
Т-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	1,34	1,15–1,54	1,26	0,96–1,49	0,98	0,83–1,18	0,86	0,69–1,06	0,93	0,82–1,04	0,98	0,86–1,21
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,74	0,63–0,86	0,72	0,56–0,87	0,59	0,55–0,72	0,53	0,37–0,67	0,59	0,53–0,77	0,54	0,43–0,68
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), 10 ⁹ /л	0,31	0,25–0,37	0,27	0,15–0,42	0,25	0,19–0,3	0,20	0,13–0,31	0,18	0,15–0,30	0,185	0,14–0,27
Актив. Т- лимфоциты (CD3+HLA-DR+), 10 ⁹ /л	0,08 ↑ *	0,06–0,10	0,03	0,02–0,04	0,08 ↑ *	0,07–0,10	0,02	0,01–0,02	0,08 ↑ *	0,05–0,11	0,020	0,01–0,02
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	2,31	1,87–2,75	2,22	1,92–2,56	1,73 ↑ **	1,53–2,03	1,49	1,27–1,87	1,71	1,5–1,83	1,66	1,49–1,94
IgA, мг/мл	0,84	0,57–1,07	0,90	0,8–1,1	1,24	0,94–1,62	1,10	0,8–1,9	1,65	1,33–2,32	1,85	1,6–2,5
IgG, мг/мл	7,99	7,2–8,72	9,60	7,6–10,7	9,45 ↑ *	9,18–10,7	11,35	10,7–12,4	11,88 ↑ **	8,91–12,4	12,60	11,3–13,6
IgM, мг/мл	0,97 ↓ *	0,84–1,07	1,30	1,3–1,6	1,13 ↓ **	0,9–1,31	1,30	1,2–1,7	0,97 ↓ *	0,8–1,32	1,90	1,3–1,9
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	42,30	38,8–49,2	44,30	35,5–49,6	37,60	33,1–41,9	36,65	33,0–45,3	52,10 ↑ *	41,0–55,0	36,60	32,0–42,3
НСТ-тест (спонтанный), %	4,00 ↓ *	3,0–7,0	10,00	5,0–13,0	4,00	3,0–6,0	4,00	2,0–9,0	5,00 ↑ **	3,0–10,0	3,50	2,0–5,0
НСТ-тест (стимулированный), %	11,00	5,0–20,0	5,00	3,0–9,0	9,00	6,0–15,0	7,00	5,0–12,0	11,00 ↑ **	8,0–17,0	6,50	4,0–10,0
Поглотительная активность моноцитов 10 ⁹ /л	0,40	0,36–0,46	0,30	0,27–0,43	0,35	0,3–0,4	0,315	0,26–0,43	0,39 ↑ ***	0,33–0,45	0,30	0,25–0,38
Поглотительная активность нейтрофилов 10 ⁹ /л	2,69	2,15–3,3	3,20	2,72–3,8	2,35 ↓ *	2,01–2,69	3,32	2,67–3,65	3,51	2,79–4,16	3,00	2,7–3,9
Циркулирующие иммунные комплексы, ед.опг.	50,0 ↑ *	37,0–57,0	20,00	16,0–27,0	54,00 ↑ *	43,0–67,0	22,50	16,0–35,0	58,00 ↑ *	31,0–70,0	26,00	21,0–30,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,66	6,22–8,16	7,60	5,8–8,1	5,42	4,96–6,22	6,25	5,1–7,2	6,30	5,31–7,07	6,35	5,3–7,4
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,19	2,74–3,72	3,10	2,7–3,45	2,44 ↑ **	2,2–2,79	2,145	1,85–2,44	2,26	2,05–2,44	2,174	1,87–2,5
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,44	0,37–0,48	0,46	0,34–0,61	0,36	0,32–0,42	0,38	0,32–0,58	0,41	0,33–0,49	0,362	0,33–0,44
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,74	2,19–3,41	3,63	2,92–4,2	2,38 ↑ ***	2,04–2,74	3,54	2,94–4,18	3,54	2,82–4,28	3,294	3,01–4,31

Примечание: * p < 0,001, ** p < 0,05, *** p < 0,010.

Оценка отклонений показателей иммунограммы у детей ($M \pm 2SD$) в постковидный период показала, что наибольший удельный вес составили снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов (IgG — у 58,5 % детей, IgM — у 92,6 % детей), пониженное содержание нейтрофилов (67,0 %) и их фагоцитарной активности (61,7 %), в 74,5 % — у детей регистрировали превышение уровня ЦИК, увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов (63,8 %), В-лимфоцитов (48,9 %), TNK-клеток (51,1 %) (табл. 6).

Таблица 6

**Удельный вес пациентов (детей от 3 до 17 лет) с отклонением ($M \pm 2SD$)
иммунологических показателей в постковидный период (%)**

Показатели	M-2SD		M+2SD	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
TNK (CD3+CD16+CD56+)	22	23,4	48	51,1
В-лимфоциты (CD19+)	15	15,9	46	48,9
Т-хелперы (CD3+CD4+)	29	30,8	35	37,2
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+)	25	26,5	36	38,3
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+)	26	27,7	24	25,5
Актив. Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)	2	2,1	60	63,8
Т-лимфоциты (CD3+)	27	28,7	34	36,1
IgA	43	45,7	27	28,7
IgG	55	58,5	13	13,8
IgM	87	92,6	7	7,4
Бактерицидная активность лейкоцитов	30	31,9	41	43,6
НСТ-тест (спонтанный)	47	50,0	16	17,0
НСТ-тест (стимулированный)	29	30,8	33	35,1
Поглотительная активность моноцитов	9	9,6	58	61,7
Поглотительная активность нейтрофилов	58	61,7	22	23,4
Циркулирующие иммунные комплексы	6	6,3	70	74,5
Лейкоциты (WBC)	40	42,5	24	25,5
Лимфоциты (LYMF)	15	15,9	29	30,8
Моноциты (MON)	45	47,8	16	17,0
Нейтрофилы (NEU)	63	67,0	16	17,0

Через 4 месяца после перенесенного COVID-19 IgG к SARS-CoV-2 выявлены в 89,4 % случаев. В 4,2 % специфические антитела IgG отсутствовали ($n = 4$), что может быть признаком более слабого или уже угасающего гуморального ответа. Особого внимания заслуживали 6 человек (6,4 %), у которых были выявлены специфические антитела — IgM одновременно с IgG. Все дети были старше 8 лет. Установлено, что длительность периода циркуляции специфических антител IgM у этих пациентов в четырех случаях составила 21–25 дней, у одного ребенка — 84 дня, у одного человека — 175 дней.

Таким образом, выявленные через 4–4,5 месяца после перенесенного COVID-19 изменения иммунограммы свидетельствуют о сохраняющейся постинфекционной иммунной дисрегуляции, которая характеризуется сочетанием признаков активации клеточного и моноцитарно-фагоцитарного звеньев, а также неполным восстановлением гуморального

компонента иммунитета. Возрастные различия проявлялись преобладанием фагоцитарной и гуморальной недостаточности у детей 8–14 лет и более выраженной клеточно-моноцитарной активацией у пациентов 15–17 лет.

Анализ показателей гемостаза у детей в дебюте новой коронавирусной инфекции показал, что во всех возрастных группах отмечено снижение агрегационной способности тромбоцитов ($p < 0,010$), тромбинового времени ($p < 0,001$), увеличение концентрации фибриногена ($p < 0,001$), РФМК ($p < 0,001$), времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,001$) и уровня D-димера ($p < 0,001$). Отличия были выявлены и в младшей возрастной группе (1–5 лет): установлено наличие тромбоцитоза ($p < 0,020$), снижение международного нормализованного отношения ($p < 0,001$) и активированного парциального тромбопластинового времени ($p < 0,001$), рис. 1.

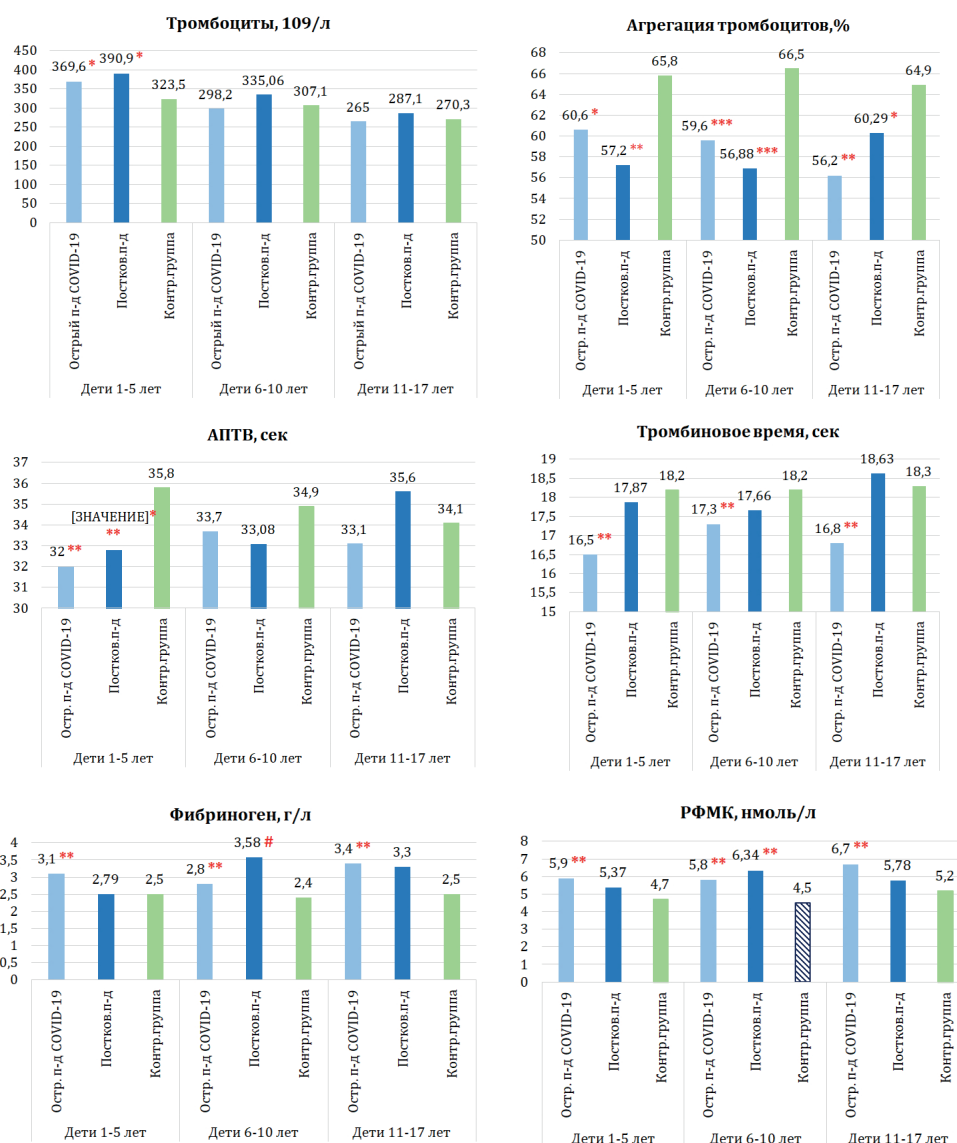


Рис. 1. Показатели коагулограммы детей в острый и постковидный периоды.

Показатели коагулограммы детей в острый и постковидный периоды:

* — $p < 0,02$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,01$, # — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой
(начало. Окончание на с. 73)

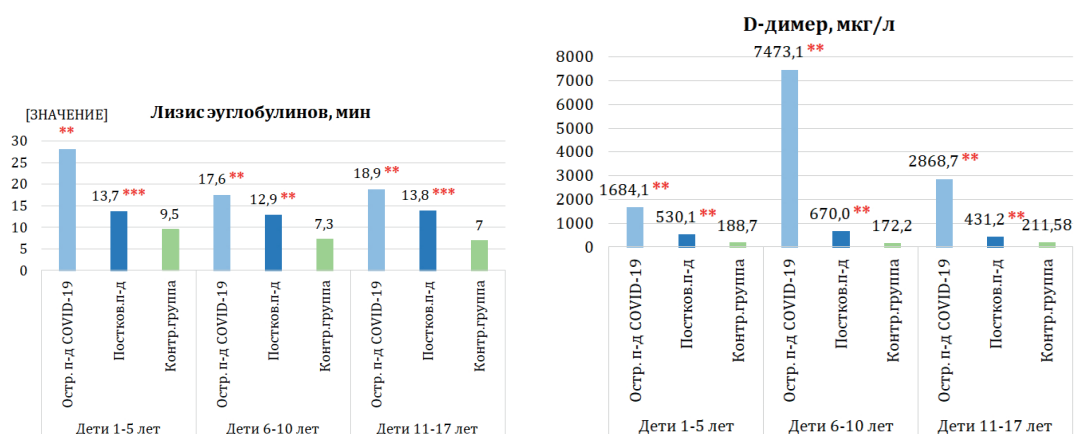


Рис. 1. Показатели коагулограммы детей в острый и постковидный периоды.

Показатели коагулограммы детей в острый и постковидный периоды:

* — $p < 0,02$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,01$, # — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (окончание. Начало на с. 72)

В отдаленный период после болезни в коагулограмме детей сохранялись отклонения в гемостазиологических показателях (рис. 1). Общими признаками при этом были увеличенное время лизиса эуглобулинов ($p < 0,01/p < 0,001$) и высокий уровень D-димера ($p < 0,001$). Кроме этого, у детей 6–10 лет зарегистрирован высокий уровень фибриногена ($p < 0,050$) и РФМК ($p < 0,001$), сниженная агрегация тромбоцитов ($p < 0,010$). Наибольшее число отклонений вновь отмечено в группе пациентов 1–5 лет: сохранялся тромбоцитоз ($p < 0,020$), сниженные показатели агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) и активированного парциального тромбопластинового времени ($p < 0,010$), что определяет прокоагулянтную направленность установленных изменений. Более подробно изменения в системе гемостаза у детей в зависимости от возраста и периода наблюдения были представлены нами ранее, как часть единого проводимого исследования [21].

Анализ амбулаторно-поликлинических карт детей, перенесших НКВИ, показал, что в течение первого года наблюдения за медицинской помощью обратилось 81,8% детей ($n = 108$), при этом причины посещения врача были разнообразны: респираторные инфекции, воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, заболевания органов слуха, кожи, мочеполовой системы, расстройства вегетативной нервной системы, нарушения со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, когнитивные расстройства, признаки аллергии, артриты, повторные случаи COVID-19. Нами был рассчитан индекс острой заболеваемости (ИОЗ) в постковидный период [22]. По значению данного индекса выделяют четыре уровня: хороший (ИОЗ = 0–0,32; частота заболеваний в год не более 3 раз), сниженный (ИОЗ = 0,33–0,49; частота заболеваний 4–5 раз в год), низкий (ИОЗ = 0,5–0,6; частота заболеваний 6–7 раз в год) и очень низкий (ИОЗ > 0,67; частота заболеваний 8 и более раз). Установлено, что лишь 39,4% детей имели хороший уровень, сниженный — 26,5%, низкий — 8,3%, и каждый четвертый реконвалесцент болезни — очень низкий (25,8%) уровень.

Для оценки уровня защищенности болеющих COVID-19 детей ($n = 60$) к прививаемым инфекциям был определен уровень специфических IgG к кори, коклюшу, эпидемическому паротиту, дифтерии и вируснейтрализующие антитела к ПВ I и III типов (рис. 2). Оценку уровня

защищенности детей к вакциноуправляемым инфекциям проводили согласно методическим указаниям 3.1.2943–11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)». В соответствии с этим документом, критическими пороговыми считаются доли серонегативных лиц в обследуемых группах: к кори этот показатель составляет 7,0 %, к эпидемическому паротиту, дифтерии, коклюшу, вирусам полиомиелита — 10,0 %.

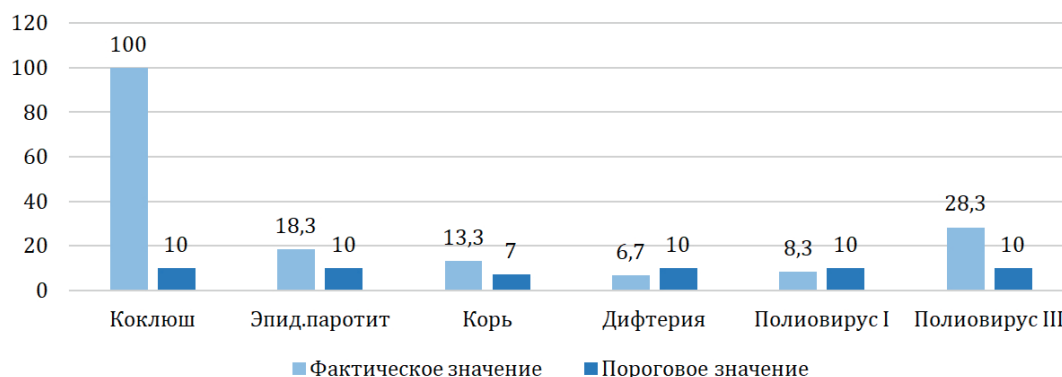


Рис. 2. Удельный вес детей, болеющих COVID-19, с отсутствием антител IgG к вакциноуправляемым инфекциям (%)

Установлено, что у всех болеющих ковидной инфекцией детей ($n = 60$) отсутствуют защитные поствакцинальные антитела к коклюшу (100 %). При пороговом значении 7,0 % уровня серонегативных лиц к кори, нами определено значение такого показателя в 13,3 %. Аналогичная ситуация — значительное превышение контрольного значения выявлено и при эпидемическом паротите (18,3 % против 10,0 %). Самой благоприятной оказалась ситуация в отношении дифтерии: доля серонегативных лиц среди детей с COVID-19 составила всего 6,7 % (при пороговом значении 10,0 %). Анализ результатов исследования уровня напряженности иммунитета к ПВ у детей с COVID-19 показал, что удельный вес лиц с отсутствием нейтрализующих антител к ПВ-I составил 8,3 %, к ПВ-III — 28,3 %, к двум типам ПВ I и III — 8,3 %.

Обсуждение

Течение НКВИ у госпитализированных детей в 85,1 % случаев протекало в среднетяжелой форме, при этом ведущими клиническими проявлениями были респираторный и инфекционно-токсический синдромы.

Показатели иммунограммы пациентов 3–7 лет в острый период COVID-19 свидетельствовали о выраженной активации клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. При этом наблюдались признаки напряженности или относительной недостаточности гуморального ответа. Сниженный уровень иммуноглобулинов может быть вызван активным потреблением антител при активной антигенной стимуляции. Наличие в организме заболевших детей высокой вирусной нагрузки объясняет и высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов в острый период SARS-CoV-2-инфекции. Иммунная реакция у пациентов 8–14 лет, характеризовалась активацией клеточного Т-звена при одновременном снижении гуморального компонента первичного ответа, количественной и функциональ-

ной недостаточностью нейтрофильного и фагоцитарного звена. Изменения у больных старшей возрастной группы (15–17 лет) свидетельствовали о наличии несбалансированного клеточного иммунного ответа (на фоне снижения содержания Т-хелперных лимфоцитов регистрировали высокий уровень активированных Т-лимфоцитов), недостаточности гуморального ответа и функционального ослабления фагоцитарной защиты.

Наибольший интерес представляют изменения в иммунограмме детей, выявленные в постковидный период. Установлено наличие стойкого увеличения уровня ЦИК, гипоиммуноглобулинемии, увеличенное содержание ТНК-клеток, активированных Т-лимфоцитов, повышенный уровень В-лимфоцитов. У перенесших COVID-19 детей 8–14 лет в дополнение к вышеназванным отклонениям регистрировали снижение активности фагоцитарного звена, что подтверждено наличием моноцитопении и нейтропении и, как следствие, недостаточной функциональной активностью этих клеток. Кроме того, при оценке уровня иммунокомпетентных клеток у детей в сравнении со значениями ($M \pm 2SD$) здоровых лиц, показано, что тенденция снижения содержания нейтрофилов имеется у лиц 3–7 и 15–17 лет, доля таких пациентов в целом среди всех обследованных ($n = 94$) соответствовала 67,0 %, а снижение функциональной активности этих клеток выявлено в 61,7 % случаев. У двоих детей нами установлено наличие IgM к SARS-CoV-2 через 84 и 175 дней от начала болезни, что может быть признаком персистенции вируса в организме детей. Таким образом, имеющиеся сдвиги в иммунных показателях являются основанием для выделения среди переболевших групп риска по вероятности развития аутоиммунной патологии, аллергических состояний, лонг-ковида или хронического течения инфекции.

Коагуляционные отклонения, установленные в острый период НКВИ, свидетельствуют о наличии повышенной склонности к тромбозам, причем в большей степени это относится к детям в возрасте 1–5 лет, т. к. именно в этой группе пациентов установлено максимальное количество лиц с изменениями показателей гемостаза. Сохраняющиеся нарушения свертывающей системы крови в постковидный период не исключают риск формирования у пациентов педиатрического профиля предтромботических осложнений. Наличие у лиц, перенесших НКВИ, изменений прокоагулянтной направленности в постковидный период, независимо от степени тяжести инфекции, подтверждено и другими авторами [23–25]. По нашим данным, наибольшие опасения вызывают дети в возрасте 1–5 лет, т. к. среди данных пациентов выявлена доля лиц, у которых определено повышенного содержания тромбоцитов (53,0 %), сниженное активированное частичное тромбопластиновое время (40,0 %), повышенная концентрация фибриногена (20,0 %) и РФМК (20,0 %), увеличенное время лизиса эуглобулинов (53,0 %). У детей старше 6-ти лет изменения в период после НКВИ были менее выражены. Безусловно, что отклонения по этим показателям не являются абсолютным доказательством наличия патологии со стороны системы гемостаза, однако эти нарушения могут быть результатом дисфункции системы фибринолиза и антифибринолиза.

Анализ амбулаторно-поликлинических карт детей, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию ($n = 132$) и последующий расчет ИОЗ показал, что лишь 39,4 % детей имели хороший уровень резистентности (дети болели не более 3-х раз в год). Таким образом, 60,6 % детей составили группу риска по развитию у них частых инфекционных заболеваний после COVID-19.

С учетом факта увеличения числа заболевших в России эпидемическим паротитом за период 2021–2024 гг. практически в 10 раз вероятность заражения людей при отсутствии протективных антител однозначно увеличивается [26]. Определение нами уровня IgG

к паротиту у детей, болеющих COVID-19, показало, что в 18,3 % случаев дети не защищены от инфицирования. В связи с тем, что по данным Роспотребнадзора, заболеваемость коклюшем в России превысила среднееголетний показатель в 4,5 раза, то полученные нами результаты подтверждают риск распространения этого заболевания. Установлено, что у пациентов с COVID-19 ($n = 60$) в 100 % случаев антитела IgG к коклюшу не были выявлены. По данным Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» в Свердловской области в 2024 г. было зарегистрировано 208 случаев кори. Доля детей, болеющих НКВИ, серонегативных к возбудителю кори, в нашем исследовании составила 13,3 %, что достоверно превышает рекомендуемый порог и увеличивает риск распространения этого заболевания среди детского населения.

Несмотря на то, что Россия относится к региону, свободному от полиомиелита, высокая доля детей с отсутствием вируснейтрализующих антител к ПВ является неблагоприятным признаком [27]. Особую настороженность, по нашим данным, вызывает доля детей с отсутствием вируснейтрализующих антител к ПВ III типа, которая составила 28,3 %.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили выделить факторы риска формирования отдаленных последствий перенесенной НКВИ и определить несколько групп среди детей, перенесших COVID-19, по формированию неблагоприятных последствий и состояний:

- 1) по наличию постинфекционной иммунной дисрегуляции и вероятности развития повторных случаев COVID-19;
- 2) по увеличению риска развития аутоиммунной патологии, аллергических состояний за счет стойкого увеличения уровня ЦИК, наличия гипои́ммуноглобулинемии;
- 3) по возможному развитию лонг-ковида/хронического течения в связи с длительным выделением в сыворотке крови специфических IgM к вирусу SARS-CoV-2;
- 4) по формированию коагуляционных нарушений и предтромботических осложнений, дисфункции системы фибринолиза и антифибринолиза;
- 5) по увеличению частоты развития острых инфекционных заболеваний и вторичной иммунной недостаточности;
- 6) по снижению уровня специфического иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям, а именно к эпидемическому паротиту, кори, полиомиелиту и коклюшу.

Возможно, что выявленные в ходе нашего исследования, изменения носят транзиторный характер, но и в таком случае, пациентов, имеющих отклонения, следует включить в группу для динамического наблюдения с последующим мониторингом.

Список источников | References

1. Evseeva GP, Telepneva RS, Knizhnikova EV, Suprun SV, Pichugina SV. Covid-19 in the pediatric population. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;80:100–114. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>.
2. Godkov MA, Shustov VV, Kasholkina EA. Dynamics and gender-age features of the epidemic process of COVID-19 in Moscow (results of a 1.5-year screening survey). *Laboratory Service*. 2021;10(4):30–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
3. Irfan O, Tang TK, Ariya M, Bhutta ZA. Epidemiology, characteristics and impact of COVID-19 on children, adolescents and pregnant women. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(4):352–359. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168>.

4. Malykh AL, Ibragimov BA, Malykh DA, Kachagina AA. Modern features of the course of the new coronavirus infection in children and adolescents. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;2:31545. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.31545>.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Xin Qi, Fang Jiang, Zhongui Jiang, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
6. Turovskaya AA, Kostin EM, Orlova EA, Yu E, Trushina EY, Grishanivch GM, et al. Features of the clinical course of the new coronavirus infection in children. *Farmateka*. 2022;9:57–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2022.9.57-61>.
7. Ageeva ES, Rymarenko NV, Dyadyura EN, Gurtovay AK, Saphronuk SM, Ablaeva LN, et al. Clinical and laboratory features of the immune response in children with COVID-19 infection. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023;15(6):246–265. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2023-15-6-969>.
8. Obukhov OO, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Gorbenko OM, Timopheeva EP, Karceva TV, et al. Features of clinical and laboratory changes in adolescents in the dynamics of the development of a new coronavirus infection. *Issues of Practical Pediatrics*. 2022;17(5):52–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-52-59>.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Jingjing Z, Yuan Y, Jingyu Qu, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1663–1665. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2005073>.
10. Yavelov IS, Drapkina OM. Covid-19: The state of the hemostasis system and features of antithrombin therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):310–314. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2571>.
11. Kumar R, Rivkin MJ, Raffini L. Thrombotic complications in children with coronavirus disease 2019 and multisystem inflammatory syndrome of childhood. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(9):2313–2326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.05.020>.
12. Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International Research Journal*. 2021;9(111):2. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>.
13. Serebryakova EN, Zhmaeva LI. On the issue of post-COVID syndrome in children and adolescents: Approaches to terminology, pathogenesis, clinic, diagnostics, and treatment. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(11–12):51–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55>.
14. Sokolovskaya TA. Post-COVID syndrome in children: An analytical review. *Social Aspects of Public Health*. 2022;68(6). (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-2>.
15. Chippa V, Aleem A, Anjum F. *Post-acute coronavirus (COVID-19) syndrome*. StatPearls Publishing. 2021. ID: 5202244.
16. Ploskirova AA, Gorelov AV, Letyushev AI, Omarova HG, Muzika AD. Post-COVID syndrome: Classification of clinical forms. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(5):416–423. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vram15995>.
17. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Shichaleva A, Andreeva M, Blyuss O, et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *The European Respiratory Journal*. 2021;e2101341. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021>.
18. Chernova TM, Timchenko VN, Barakin EV, Zerebcova AA, Gusarova NS. The consequences of COVID-19 in children: Results of a 12-month follow-up. *Journal of Infectology*. 2022;14(2):96–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>.
19. Olenkova OM, Kovtun OP, Beikin YaB, Sokolova AS. Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages during the acute and remote post-ill period. *Children's Infections*. 2023;22(4):20–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27>.
20. Olenkova OM, Kovtun OP. Dynamics of changes in immunological and coagulological parameters in children with new coronavirus infection. *Issues of Practical Pediatrics*. 2025;20(4):36–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-4-36-45>.
21. Kovtun OP, Olenkova OM, Leontyeva AV. Coagulopathy in children with COVID-19: Features of the acute period of the disease and long-term consequences. *Perm Medical Journal*. 2024;XLI(6):43–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj41643-55>.
22. Borodulina TV, Sannikova NE, Levchuk LV, Tiunova EYu. Comprehensive assessment of children's and adolescents' health. *International Journal of Experimental Education*. 2015;5(2):172–173. (In Russ.). URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=7544> (date of accessed: 13.04.2026).
23. Artemyeva GA, Kalinskaya AI, Maltseva AS, Artemyev AI, Rogozin AM, Lebedeva AY. Changes in hemostasis in the remote period after a coronavirus infection. *Creative Cardiology*. 2021;15(3):377–388. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388>.

24. Shatokhin YV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Hemostasis disorders in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-13983-TDC>.
25. Bregel LV, Efremova OS, Kostik MM, Rudenko NY, Korinec TS, Drantusova NS. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children complicated by venous and arterial thromboses: A series of clinical observations. *Pediatrics named after G. N. Speransky*. 2024;103(3):56–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-3-56-70>.
26. Rumbesht SA, Mindlina AY. Epidemiological features of mumps, epidemiological surveillance and prevention in the world and in the Russian Federation at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2026;25(3):28–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2026-25-3-28-37>.
27. Baranova-Namazova LS, Baranov AA, Briko NI, Ivanova OE, Polibin RV, Rtishchev AY. Position of the experts of the union of pediatricians of Russia on the worsening global situation with the poliomyelitis virus. *Children's Infections*. 2022;21(4):5–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4>.

Информация об авторах

Ольга Михайловна Оленькова — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией вирусологии, Клинико-диагностический центр имени Я. Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dcldvir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заслуженный врач РФ, президент, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kovtun@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Алебай Усманович Сабитов — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и иммунологии, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: alebaisabitov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-4334>

Information about the authors

Olga M. Olenkova — Candidate of Sciences (Medical), Head of Laboratory of Virology, Clinical Diagnostic Center named Ya. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dcldvir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medical), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, President, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

E-mail: kovtun@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Alebay U. Sabitov — Doctor of Sciences (Medical), Professor, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Infectious Diseases and Immunology, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: alebaisabitov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-4334>

Рукопись получена: 8 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 23 июня 2026. Принята к публикации: 31 июля 2026.

Received: 8 April 2026. Revised: 23 June 2026. Accepted: 21 July 2026.

УДК 616-053.32+616.053-2

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.67><https://elibrary.ru/MCSVCE>

Исследование особенностей метаболической адаптации у недоношенных новорожденных с различными методами респираторной поддержки

Александра Игоревна Гаева^{1✉}, Людмила Анатольевна Пестряева¹,
Гузель Нуховна Чистякова¹, Ирина Ивановна Ремизова¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
Екатеринбург, Россия

✉ gaeva_al@mail.ru

Аннотация

Введение. Ранний неонатальный период у недоношенных новорожденных осложняется оксидативным стрессом, вызванным незрелостью антиоксидантной защиты.

Цель исследования — провести сравнительный анализ метаболической адаптации у недоношенных новорожденных менее 32 недель гестации с различными методами респираторной поддержки.

Материалы и методы. В исследование включено 25 новорожденных со сроком гестации менее 32 недель. Пациенты разделены на две группы: 1) на СРАР-терапии ($n = 11$); 2) на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($n = 14$). Методами иммуноферментного анализа и спектрофотометрии определяли супероксиддисмутазы (СОД1, СОД2, СОД3), глутатионпероксидазы (ГПО1), малоновый диальдегид, общую антиоксидантную активность (АОА), основные метаболические показатели.

Результаты. У новорожденных 2-й группы выявлена выраженная интенсивность катаболизма при рождении. Коэффициент Ритиса в этой группе составил 20,7 (9,0–21,3); в 1-й — 8,5 (6,9–11,3), $p = 0,046$. АОА сыворотки крови при этом была ниже: 1,4 (1,3–1,5) против 1,7 (1,5–1,9) ммоль/л в 1-й группе ($p = 0,046$). К 4-м суткам жизни в обеих группах наблюдалась нормализация анаболического резерва крови и снижение интенсивности катаболизма. Однако у пациентов на ИВЛ показатели антиоксидантной защиты были существенно ниже, чем в группе на СРАР: СОД1–240,5 (230,6–251,1) против 256,4 (246,9–262,4) нг/мл ($p = 0,006$); СОД2–1,9 (1,5–5,5) против 4,7 (4,6–7,2) нг/мл ($p = 0,005$); и ГПО1–22,6 (17,1–26,7) против 26,6 (23,0–29,9) мг/мл ($p = 0,010$); кроме того у детей 2 группы отмечалось статистически значимое снижение СОД2 в динамике ($p = 0,032$).

Выводы. У детей, требующих для стабилизации состояния проведения ИВЛ, происходит более выраженное истощение антиоксидантного потенциала и активации перекисного окисления. Детям, потребовавшим только проведение СРАР, протекание метаболической адаптации происходит более физиологично и обеспечивает сохранность защитных механизмов к 4-м суткам жизни.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, метаболическая адаптация, дыхательные нарушения, оксидативный стресс

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование на людях одобрено на заседании локального этического комитета Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества 10 декабря 2024 г. (протокол № 12); проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Информированное согласие на включение в исследование и публикацию его результатов в анонимизированном виде подписано всеми законными представителями пациентов.

Для цитирования: Исследование особенностей метаболической адаптации у недоношенных новорожденных с различными методами респираторной поддержки / А. И. Гаева, Л. А. Пестряева, Г. Н. Чистякова,

И. И. Ремизова // Уральский медицинский журнал. 2026. Т.25, № 4. С. 67–79. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.67>. EDN: <https://elibrary.ru/MCSVCE>.

Early Metabolic Adaptation in Preterm Infants Using Various Respiratory Support

Alexandra I. Gaeva¹✉, Lyudmila A. Pestryaeva¹, Guzel N. Chistyakova¹, Irina I. Remizova¹

¹ Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia

✉ gaeva_al@mail.ru

Abstract

Introduction. The early neonatal period in premature infants is complicated by oxidative stress caused by immaturity of antioxidant defenses.

Objective. To conduct a comparative analysis of metabolic adaptation indicators in premature infants less than 32 weeks of gestation, taking into account the methods of respiratory support used.

Materials and methods. The study included 25 newborns with a gestational age of less than 32 weeks. Patients were divided into two groups: 1) CPAP therapy ($n = 11$); 2) mechanical ventilation ($n = 14$). The content of superoxide dismutases (SOD1, SOD2, SOD3), glutathione peroxidase (GPO1), malondialdehyde, total antioxidant activity (AOA), and basic metabolic parameters were determined using ELISA and spectrophotometry methods.

Results. In the newborns of the 2nd group, a pronounced intensity of catabolism was revealed at birth. The Ritis coefficient in this group was 20.7 (9.0–21.3), in the 1st — 8.5 (6.9–11.3) ($p = 0.046$). Serum AOA was significantly lower: 1.4 (1.3–1.5), versus 1.7 (1.5–1.9) mmol/l in group 1 ($p = 0.046$). By the 4th day of life, normalization of the blood anabolic reserve and a decrease in the intensity of catabolism were observed in both groups. However, in patients on mechanical ventilation, the antioxidant protection indices were significantly lower than in the CPAP group: SOD1–240.5 (230.6–251.1) versus 256.4 (246.9–262.4) ng/ml ($p = 0.006$); SOD2–1.9 (1.5–5.5) versus 4.7 (4.6–7.2) ng/ml ($p = 0.005$); and GPO1–22.6 (17.1–26.7) versus 26.6 (23.0–29.9) mg/ml ($p = 0.010$); in addition, children in group 2 showed a statistically significant decrease in SOD2 over the course of observation ($p = 0.032$).

Conclusions. Children requiring mechanical ventilation to manage respiratory distress experience more pronounced depletion of antioxidant capacity and activation of peroxidation. Children who require only CPAP therapy experience a more gentle approach, with metabolic adaptation occurring more physiologically and preserving protective mechanisms by 4 days of life.

Keywords: newborns, premature infants, metabolic adaptation, respiratory disorders, oxidative stress

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local committee of the Ural Research Institute of Maternal and Child Health 10 december 2024 (protocol № 12); was conducted in accordance with these standards as outlined in the Declaration of Helsinki. Informed consent was signed by all patients.

For citation: Gaeva AI, Pestryaeva LA, Chistyakova GN, Remizova II. Early Metabolic Adaptation in Preterm Infants Using Various Respiratory Support. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):67–79. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.67>. EDN: <https://elibrary.ru/MCSVCE>.

© Гаева А. И., Пестряева Л. А., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., 2026

© Gaeva A. I., Pestryaeva L. A., Chistyakova G. N., Remizova I. I., 2026

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АОА — общая антиоксидантная активность

АОЗ — антиоксидантная защита

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АТФ — аденозинтрифосфат

БЛД — бронхолегочная дисплазия

ГПО1 — глутатионпероксидаза 1

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

МДА — малоновый диальдегид

НЭК — некротизирующий энтероколит

РДС — респираторный дистресс-синдром

СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* continuous positive airway pressure)

Введение

Структура младенческой смертности в России остается стабильной на протяжении нескольких десятилетий: основной причиной ранней неонатальной смертности выступают респираторные нарушения — на их долю приходится до 38 % всех случаев. В различных федеральных округах показатели варьируются от 25 % до 48 %, респираторные нарушения неизменно занимают лидирующие позиции во всех регионах [1, 2].

На современном этапе развития неонатологии выхаживание недоношенных детей остается одной из ключевых задач медицинской практики. Ранний неонатальный период имеет решающее значение для дальнейшего развития ребенка. Процессы адаптации у недоношенных новорожденных осложнены из-за дефицита морфофункциональных резервов [3].

В первые дни жизни системы организма интенсивно перестраиваются для автономного функционирования. У недоношенных детей этот этап сопровождается повышенной нагрузкой на обмен веществ.

Характерными особенностями в первые сутки жизни является выраженная катаболическая направленность метаболизма, сопровождающаяся временным дефицитом глюкозы, повышенной потребностью в кислороде, и, соответственно, высокой уязвимостью к метаболическим нарушениям. К 3–4 суткам наступает фаза активной перенастройки: происходит переход на лактотрофное питание и активируются анаболические процессы. Этот этап критически важен для роста и восполнения внутренних резервов организма. При недостаточности компенсаторных механизмов резко возрастает риск развития тяжелых патологий [4–7].

Нарушение механизмов адаптации или манифестация заболевания нередко приводят к развитию дыхательной недостаточности, которая может носить как первичный, так и вторичный характер. Именно дыхательная недостаточность выступает основной причиной проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения и в первые часы жизни ребенка [4].

Особую опасность представляет оксидативный стресс, возникающий при проведении респираторной поддержки. Незрелость антиоксидантной системы новорожденного (в т. ч. ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) делает ткани крайне уязвимыми к воздействию свободных радикалов [8–11].

Проведение любого вида респираторной помощи провоцирует избыточную продукцию активных форм кислорода, превращая необходимую оксигенацию в фактор агрессии. В условиях незрелости легочной ткани на фоне нестабильной перфузии это становится

триггером системного оксидативного повреждения, запускающее в ответ каскад провоспалительных реакций, повреждающих альвеолярно-капиллярную мембрану. Поэтому в первую очередь страдают органы с активным ангиогенезом: структуры легочной ткани (риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) и бронхолегочной дисплазии (БЛД)), сетчатка глаза (риск развития ретинопатии); структуры головного мозга (риск развития перивентрикулярной лейкомаляции) [12–14].

Таким образом, высокая частота возникновения инвалидизирующих заболеваний, характерных для недоношенных новорожденных, тесно связана с нарушениями метаболической адаптации и обуславливает необходимость углубленного изучения механизмов поддержания гомеостаза в раннем неонатальном периоде и подборе оптимальных стратегий и методов лечения [15–17].

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное сравнительное когортное исследование проведено на базе Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества г. Екатеринбург в период с 01.02.2025 по 30.07.2025 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом 10.12.2024 г. Научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол № 12). От матерей всех детей получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: Недоношенные дети, родившиеся на сроке 32 недели и менее, с клиникой РДС, появившейся в первый час жизни.

Критерии невключения в исследование: 1) дети с врожденными пороками развития дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта; 2) дети с наследственными и генетическими заболеваниями.

Критерии исключения: 1) дети, умершие в неонатальном периоде; 2) дети, чьи матери отказались от участия в исследовании.

За указанный период времени в НИИ ОММ родилось 43 ребенка со сроком гестации менее 32 недель с клиникой РДС, появившегося в первый час жизни; у 7 детей были выявлены врожденные пороки развития; у 1 генетическое заболевание; 6 погибли в раннем неонатальном периоде; 4 матери не дали согласие на участия в исследовании. Итого общий объем выборки составил 25 случаев.

Объем помощи и лечения на этапе родильного зала, оказываемый новорожденным детям, проводился согласно Методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» от 04 марта 2020 г. и клиническим рекомендациям «Синдром дыхательных расстройств у новорожденного» 2025 г. При рождении всем недоношенным детям с клиникой РДС с целью лечения дыхательных расстройств, в условиях родильного зала стартовым режимом вентиляции легких избирался метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (*англ.* continuous positive airway pressure, CPAP). В случае неэффективности неинвазивных технологий — появление брадикардии или нарастание оценки Сильверман — Андерсена до 5 и более баллов, детям проводилась интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Из общего объема выборки были выделены 2 группы наблюдения:

1-ю группу составили недоношенные дети с оценкой дыхательных нарушений при рождении по Сильвермана — Андерсена менее 5 баллов и потребовавших для стабилизации состояния проведения респираторной поддержки только методом CPAP ($n = 11$);

во 2-ю группу включены недоношенные дети с оценкой дыхательных нарушений при рождении по Сильвермана — Андерсена 5 и более баллов, у которых на этапе родильного зала стартовые неинвазивные технологии были неэффективны и требовали для стабилизации своего респираторного статуса интубации трахеи и проведения ИВЛ ($n = 14$).

Методы исследования

Исследование метаболической адаптации и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) проводили у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп в 1-е и 4-е сутки жизни ребенка. Забор венозной крови осуществляли путем венепункции периферических вен с использованием игл малого диаметра (23–25G). Образцы распределяли в две емкости: 0,5 мл крови помещали в микрокуветы с трикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты для выполнения гематологических исследований и определения показателей антиоксидантной системы и 1,0 мл — в сухую биохимическую пробирку без активатора свертывания.

Сыворотку отделяли путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут и исследовали на автоматическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония) с использованием реагентов Randox (Randox Laboratories Ltd, Великобритания). Определяли основные показатели белкового, углеводного и липидного обмена, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общую антиоксидантную активность (АОА).

Определение содержания малонового диальдегида (МДА), изоформ супероксиддисмутазы (СОД1, СОД2, СОД3) и глутатионпероксидазы1 (ГПО1) проводили в гемолизате цельной крови (с трикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты), на анализаторе ImmunoChem-2100 (High Technology Inc., США) методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов Cloud-Clone (CloudClone Corp., Китай).

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью использования пакета прикладных программ SPSS 27.0 (IBM, США), программы Microsoft Excel 2024 (Microsoft Corporation, США). При проведении описательной статистики использовались числовые непрерывные количественные и категориальные качественные статистические данные. Проверка нормальности распределения осуществлялась по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилкса.

При описании параметрических данных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате $M (SD)$; при описании непараметрических данных — медиану (Me), показатели ширины и асимметрии распределения результатов, — интерперцентильного интервала (нижний квартиль (25 %) и верхний квартиль (75 %) в формате $Me [25\%–75\%]$, и также размаха ($min–max$).

Сравнение количественных признаков проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна — Уитни между группами, временные различия оценивались парным тестом Вилкоксона. Уровень значимости межгрупповых различий (p) принимали менее 0,05; тенденцией к статистически значимым изменениям считали $p < 0,10$.

Для анализа качественных признаков использовались четырехпольные таблицы с вычислением абсолютных и относительных частот, значимость оценивалась по двухстороннему точному критерию Фишера.

Результаты

Проанализировав данные анамнеза матерей, выявлено, что все дети были рождены от беременностей, протекающих с предрасполагающими факторами развития дыхатель-

ных нарушений в раннем неонатальном периоде (гестационный диабет и сахарный диабет 1-го типа у матери, гемолитическая болезнь плода, вращение плаценты, хориоамнионит и эндометрит у матери, кесарево сечение до начала родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, мужской пол плода при преждевременных родах, асфиксия новорожденного). Однако статистически значимых отличий в частоте встречаемости тех или иных позиций выявлено не было. Также не было выявлено иных анамнестических отличий таких как возраст, регион проживания, количество предшествующих беременностей и родов, уровень образования и вид профессиональной деятельности.

Профилактика РДС кортикостероидами на пренатальном этапе была проведена в интервале от 48 часов до 7 дней до родов у 5/11 (45 %) детей первой группы и 4/14 (29 %) второй ($p > 0,05$).

Все обследованные дети соответствовали гестационному возрасту (согласно шкале Баллард) и не имели отклонений по основным антропометрическим показателям при рождении (масса тела, рост, окружность головы и груди). Согласно перцентильной оценке по шкале Intergrowth-21, отставания в физическом развитии не выявлено. В обеих группах дети с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) и очень низкой массой тела (менее 1500 г) составили не менее 72 % (первая группа 8/11 (73 %); вторая группа 11/14 (78 %)). При этом в первой группе дети преимущественно были с очень низкой массой тела 5/11 (45 %), вторая же группа в большинстве случаев была представлена детьми с экстремально низкой массой тела 6/14 (42 %). Ме массы тела при рождении у детей первой группы 1 350 [1 100–1 530] г, второй группы 1 235 [757–1 557] г, ($p = 0,396$).

Дети второй группы имели статистически значимо более низкие баллы по шкале Апгар (на 1-й, 5-й и 10-й минутах) и более выраженные дыхательные расстройства с более высокой оценкой по шкале Сильверман — Андерсена ($p = 0,001$). В этой группе чаще требовалось введение сурфактанта в первые часы жизни до 14/14 (100 %) (в первой группе 8/11 (72 %) ($p = 0,072$), при этом в 8/14 (57 %) случаев у детей второй группы препарат вводился повторно, в первой группе повторных введений не было.

Были сравнены эквивалентные параметры, присутствовавшие в неинвазивных и в инвазивных режимах, отличия выявлены не были. Так используемая средняя максимальная фракция кислорода в первые сутки жизни составила в первой группе 28 % (30 %), во второй — 34 % (35 %) ($p = 0,095$), среднее положительное давление конца выдоха 6,3 (6,5) см. вод. ст. и 6,0 (6,3) см. вод. ст. соответственно ($p = 0,295$).

Средняя длительность респираторной поддержки составили в первой группе 7,7 (10,0) суток, у второй группы 13,0 (15,2) суток ($p = 0,261$).

Показатели качественного и количественного состава энтерального и парентерального питания в раннем неонатальном периоде в обеих группах не различались.

Антибактериальная терапия назначена 8/11 (73 %) детей первой группы и 14/14 (100 %) второй группы ($p = 0,072$). Средняя длительность курса антибактериальной терапии в первой группе составила 6,7 (3,5) суток, второй группы — 9,3 (6,2) суток ($p = 0,095$).

У 20/25 (80 %) детей при рождении выполнен бактериологический посев крови; во всех случаях (100 %) получен отрицательный результат.

В первые сутки жизни все новорожденные прошли рентгенологическое обследование органов грудной клетки и брюшной полости. На описанных рентгенограммах признаки РДС выявлены у 9/11 (81 %) детей первой группы и у 12/14 (86 %) второй группы.

Общая длительность госпитализации в первой и второй группах в среднем составила 45 дней. Однако средняя продолжительность пребывания в отделении реанима-

ции и интенсивной терапии в первой группе 11 (6,7) суток, во второй — 16,9 (15,9) суток ($p = 0,303$).

На момент выписки диагноз БЛД легкой степени тяжести в первой группе был установлен в 3/11 (27 %) случаев, во второй в 5/14 (35 %), ($p = 0,982$). Распределение случаев пре-ретинопатии 11/11 (100 %) и 8/8 (100 %) соответственно. Некротизирующий энтероколит (НЭК) в предхирургических стадиях развился в 3/14 (21 %) у детей только второй группы ($p = 0,230$), внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени имели дети первой группы в 2/11 (18 %) в 6/14 (43 %) второй ($p = 0,234$). Иных степеней тяжести, кроме указанных выше, в структуре диагнозов БЛД, ретинопатии, НЭК, ВЖК в подгруппах не встречалось.

При анализе исходных лабораторных показателей в 1-е сутки жизни у детей 1-й группы статистически значимо выше был уровень общего белка ($p = 0,031$) и креатинина ($p = 0,049$). У детей 2-й группы (на ИВЛ) коэффициент Ритиса (АСТ/АЛТ) в 2,4 раза превышал показатели 1-й группы ($p = 0,046$). Общая метаболическая активность (АСТ + АЛТ) у детей обеих групп не имела статистически значимых отличий ($p = 0,137$). По содержанию липидов и углеводов различий между пациентами обеих групп в 1-е сутки выявлено не было.

В 1-е сутки жизни общая АОА сыворотки крови и концентрация белка — антиоксиданта трансферрина у детей на СРАР были статистически значимо выше ($p = 0,046$ и $p = 0,008$ соответственно).

По содержанию изоформ супероксиддисмутаза (СОД1, СОД2, СОД3) и ГПО1 статистически значимых различий между группами не обнаружено. Концентрация МДА — продукта перекисного окисления липидов — статистически значимо ниже у детей на ИВЛ по сравнению с показателями 1-й группы ($p = 0,001$).

К 4-м суткам жизни у новорожденных обеих групп была положительная динамика по концентрации сывороточных белков. В 1-й и 2-й группах новорожденных наблюдалось статистически значимое повышение общего белка. У новорожденных на ИВЛ отмечалось статистически значимое повышение уровня мочевины ($p < 0,001$). Значения креатинина в 1-й группе сохранялись на прежнем уровне, во 2-й группе статистически значимо повысились ($p = 0,035$). Статистически значимых межгрупповых различий по этим показателям на 4-м суткам жизни не выявлено.

Коэффициента Ритиса к 4-м суткам снизился в обеих группах (в 4,0 раза во 2-й группе и в 2,2 раза в 1-й группе соответственно). Кроме того, у всех обследованных детей отмечалось снижение суммарной активности метаболических ферментов.

К 4-м суткам жизни показатели липидного (холестерин, неэтерифицированные жирные кислоты) и углеводного (глюкоза) обмена в обеих группах достигли нормативных значений, характерных для доношенных новорожденных.

В системе АОЗ у детей 2-й группы отмечена положительная динамика: общая АОА, в сравнении с первоначальным уровнем, повысилась в 1,3 раза ($p = 0,004$), содержание трансферрина — в 1,9 раза, превысив показатели 1 группы ($p = 0,027$). В 1-й группе показатели АОЗ практически не изменились.

Наиболее статистически значимые различия были выявлены при анализе специфических ферментов АОЗ: супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы. У детей 2-й группы содержание важнейших антиоксидантов были статистически значимо ниже, чем в 1-й группе: СОД1 (цитозольная) ($p = 0,006$), СОД2 (митохондриальная) ($p = 0,005$). По содержанию фермента СОД3 (внеклеточная СОД) отмечалась тенденция к снижению ($p = 0,055$). При этом, уровень ГПО1 был статистически значимо выше у детей на СРАР, 1-я группа ($p = 0,010$). При

оценке интенсивности перекисного окисления липидов установлено, статистически значимое снижение концентрации МДА во 2-й группе новорожденных, относительно показателей 1-й группы ($p < 0,001$). Описанные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты биохимических исследований крови новорожденных
на ИВЛ и на 1-е и 4-е сутки жизни**

Параметры	Сроки	1-я группа (СРАР, $n = 11$)	2-я группа (ИВЛ, $n = 14$)	p межгрупп.
О. белок, г/л	1-е сут	44,5 (37,8–47,6)	38,0 (37,0–42,0)	0,031
	4-е сут	50,2 (45,3–56,0)	52,5 (49,0–57,3)	0,271
p внутригрупп.	—	0,041	<0,001	—
Альбумин, г/л	1-е сут	30,6 (26,9–33,2)	26,6 (26,5–28,8)	0,127
	4-е сут	34,7 (33,0–37,0)	36,9 (34,6–39,1)	0,197
p внутригрупп.	—	0,069	<0,001	—
Мочевина, ммоль/л	1-е сут	4,22 (3,8–6,9)	3,7 (3,3–3,9)	0,084
	4-е сут	7,7 (6,1–9,2)	11,0 (10,3–11,9)	0,049
p внутригрупп.	—	0,047	<0,001	—
Креатинин, мкмоль/л	1-е сут	68,0 (61,2–79,7)	57,0 (52,0–60,0)	0,049
	4-е сут	65,5 (59,0–73,7)	69,7 (56,7–118,8)	0,110
p внутригрупп.	—	0,411	0,035	—
АСТ, ед/л	1-е сут	62,5 (47,7–69,9)	64,0 (62,0–66,0)	0,212
	4-е сут	37,7 (32,8–52,5)	38,5 (35,8–40,3)	0,228
p внутригрупп.	—	0,042	<0,001	—
АЛТ, ед/л	1-е сут	6,3 (5,0–8,5)	4,0 (3,0–6,0)	0,348
	4-е сут	8,0 (5,8–10,4)	7,0 (7,0–9,8)	0,255
p внутригрупп.	—	0,211	0,029	—
АСТ/АЛТ (Ритис)	1-е сут	8,51 (6,90–11,2)	20,67 (9,00–21,33)	0,046
	4-е сут	3,85 (3,5–7,4)	5,14 (3,9–5,7)	0,224
p внутригрупп.	—	0,157	<0,001	—
АСТ+АЛТ	1-е сут	69,1 (54,0–78,3)	65,0 (60,0–78,0)	0,137
	4-е сут	48,55 (39,3–62,8)	47,0 (39,0–48,0)	0,095
p внутригрупп.	—	0,048	<0,001	—
Холестерин, ммоль/л	1-е сут	1,57 (1,5–2,0)	2,14 (1,9–2,3)	0,184
	4-е сут	2,37 (1,9–3,1)	3,41 (3,1–4,1)	0,060
p внутригрупп.	—	0,062	<0,001	—
НЭЖК, мкмоль/л	1-е сут	0,15 (0,1–0,3)	0,12 (0,1–0,5)	0,377
	4-е сут	0,41 (0,2–0,8)	0,62 (0,5–0,9)	0,279
p внутригрупп.	—	0,064	0,005	—
Глюкоза	1-е сут	3,3 (1,9–4,3)	3,78 (2,9–5,1)	0,117
	4-е сут	5,5 (5,2–6,4)	4,7 (4,1–5,1)	0,177
p внутригрупп.	—	0,032	0,223	—
Трансферрин, мг/л	1-е сут	149,0 (133,0–172,0)	119,0 (111,0–121,0)	0,008
	4-е сут	174,0 (161,0–190,0)	220,0 (216,0–378,0)	0,027
p внутригрупп.	—	0,138	<0,001	—

Окончание табл. 1

Параметры	Сроки	1-я группа (СРАР, $n = 11$)	2-я группа (ИВЛ, $n = 14$)	p межгрупп.
АОА, ммоль/л	1-е сут	1,73 (1,5–1,9)	1,4 (1,3–1,5)	0,046
	4-е сут	1,78 (1,5–2,1)	1,8 (1,7–1,9)	0,496
p внутригрупп.	—	0,284	0,004	—
СОД1, нг/мл	1-е сут	242,8 (197,3–268,3)	210,7 (199,9–280,1)	0,388
	4-е сут	256,4 (246,9–262,4)	240,5 (230,6–251,1)	0,006
p внутригрупп.	—	0,107	0,216	—
СОД2, нг/мл	1-е сут	4,27 (3,4–5,4)	4,14 (2,5–8,2)	0,233
	4-е сут	4,67 (4,6–7,2)	1,9 (1,5–5,5)	0,005
p внутригрупп.	—	0,138	0,032	—
СОД3, нг/мл	1-е сут	4635,2 (1892,2–7060,6)	4341,9 (3320,9–6680,7)	0,460
	4-е сут	4148,3 (1720,9–4150,6)	5095,1 (3686,7–8316,3)	0,055
p внутригрупп.	—	0,089	0,103	—
ГПО1, мг/мл	1-е сут	23,9 (7,9–27,2)	21,3 (16,9–22,9)	0,240
	4-е сут	26,64 (23,0–29,9)	22,62 (17,1–26,7)	0,010
p внутригрупп.	—	0,053	0,166	—
МДА, нг/мл	1-е сут	1,7 (0,55–1,9)	0,5 (0,4–0,6)	0,001
	4-е сут	1,7 (1,4–1,9)	0,4 (0,4–0,7)	0,001
p внутригрупп.	—	0,207	0,248	—

Обсуждение

Анализ основных метаболических показателей недоношенных новорожденных выявил статистически значимые межгрупповые различия в процессе адаптации.

В период ранней адаптации метаболизм новорожденных имеет катаболическую направленность, необходимую для экстренного обеспечения клеток энергией аденозинтрифосфата (АТФ). Процессы катаболизма преобладают над синтезом (анаболизмом) у всех обследованных новорожденных. Что и отслеживалось в полученных нами результатах. Установлено, что у детей 2-й группы уже с первых часов жизни (в период синхронизации основных функциональных систем организма) катаболические процессы протекают значительно интенсивнее, чем у детей на СРАР. Об этом свидетельствует критически высокий коэффициент Ритиса (20,67 (9,00–21,33)), который отражает активацию аэробного синтеза АТФ из аминокислот и глюкозы для восполнения энергетического дефицита.

У пациентов на СРАР (1-я группа) выявлен более высокий анаболический резерв по сравнению со 2-й группой. Это подтверждается уровнями общего белка, а также статистически значимо более высокой концентрацией креатинина ($p = 0,049$). Креатинин, являясь продуктом распада креатинфосфата, отражает интенсивность энергетического обмена и эффективность транспорта АТФ из митохондрий. Относительно высокие показатели креатинина у детей 1-й группы указывают на сохранность механизмов клеточного энергообеспечения [7, 12, 17].

У детей 1-й группы также статистически значимо выше АОА крови и содержание трансферрина — белка, связывающего свободное железо. Ионы железа катализируют распад перекиси водорода до высокотоксичного гидроксильного радикала, повреждающего липиды и протеины крови [5]. Трансферрин, связывает железо и, таким образом, оказывает протективное, антиоксидантное действие [18, 19].

Низкий уровень МДА у пациентов на ИВЛ не является признаком отсутствия оксидативного стресса, а, вероятнее всего, обусловлен патологически высоким его потреблением в качестве вторичного энергетического субстрата в условиях глубокого метаболического стресса [10, 20, 21].

На 4-е сутки жизни у новорожденных обеих групп нормализовался анаболический резерв крови — повысилось содержание белков, липидов и углеводов, снизилась общая интенсивность катаболических процессов. У детей 2-й группы коэффициент Ритиса снизился в 4 раза относительно исходного, однако уровень мочевины оставался выше, чем в 1-й группе.

Между группами выявились критические различия в состоянии АОЗ. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий в общей АОА сыворотки и более высокий уровень трансферрина у новорожденных 2-й группы ($p = 0,027$), концентрация ключевых ферментов — СОД1, СОД2 и ГПО1 — была выше в 1-й группе.

Особое значение имеет дефицит СОД1: локализуясь в цитозоле, этот фермент защищает внутриклеточные структуры, а его нехватка ассоциирована с риском развития ретинопатии и некротизирующего энтероколита [20, 22, 23]. В свою очередь, низкая активность митохондриальной СОД2, критически важной для нейтрализации супероксидных радикалов в условиях гипероксии, выступает фактором риска БЛД, особенно при ИВЛ [9, 13, 14, 24]. Снижение уровня СОД2 во 2-й группе в 2,2 раза указывает на истощение резервов АОЗ и может служить прогностическим маркером развития осложнений.

У детей на СРАР концентрация ГПО1 — важнейшего фермента антиоксидантной системы организма, была также статистически значимо выше, чем у пациентов на ИВЛ. ГПО1 влияет на сигнальные пути клетки, сдерживает избыточную активацию воспалительных реакций и защищает клеточные мембраны от перекисного окисления липидов [23, 25].

По результатам проведенных исследований у детей во 2-й группе (на ИВЛ), несмотря на нормализацию основных показателей метаболизма наблюдается выраженное истощение антиоксидантных резервов (концентрации СОД1, СОД2 и ГПО1 ниже, чем в 1-й группе). Дефицит СОД1 и СОД2 повышает вероятность развития ретинопатии, некротизирующего энтероколита и БЛД. Снижение СОД2 в 2,2 раза служит прогностическим признаком развития тяжелых осложнений [26].

Напротив, у детей 1-й группы (на СРАР) более высокая концентрация ГПО1 и других ферментов обеспечивает лучшую защиту мембран и предотвращает избыточное воспаление.

Мы не получили отчетливых различий по исходам заболеваний (частоте возникновения и тяжести течения БЛД, НЭК, ВЖК, ретинопатии), подтверждающих данные, описанные в литературе, вероятнее всего, из-за малочисленности групп [24, 26].

За истекшие десятилетия изменился подход к выхаживанию недоношенных новорожденных, особенно в отношении респираторных стабилизационных технологий. Тренд на неинвазивные подходы у экстремально недоношенных детей, основывается на предотвращении запуска каскадов вентилятор-ассоциированных повреждений, получаемых при проведении инвазивной ИВЛ, и при этом достижения адекватной вентиляции и оксигенации в условиях СРАР терапии [4, 27].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что у детей, получающих помощь на ИВЛ, в сравнении с детьми на СРАР терапии, истощение антиоксидантной системы к 4-м суткам жизни происходит более выражено. Однако, что является первопричиной — тяжесть течения основного заболевания или результат оказываемой респираторной мето-

дики — однозначно сказать невозможно. На наш взгляд, необходимо продолжить работу, результат которой, возможно, внесет ясность, когда необходимо проводить эскалацию респираторной терапии с переходом на инвазивные технологии, а когда от этого лучше воздержаться.

Выводы

У детей, потребовавших для стабилизации респираторного статуса, проведения ИВЛ, уже в периоде ранней метаболической адаптации происходит снижение показателей АОЗ в крови и активация перекисного окисления липидов и протеинов в легочной ткани. Что в свою очередь создает предпосылки для запуска каскада вентилятор ассоциированного повреждения легочной ткани. У пациентов, которых удалось купировать дыхательные нарушения, используя только неинвазивную респираторную поддержку методом СРАР процесс адаптации протекает в условиях близких к физиологическим, показатели активности антиоксидантной системы в динамике не снижаются, основные показатели метаболизма нормализуются к 4 м суткам. Выявление дефицита СОД1, СОД2 и ГПО1 в первые 4 суток жизни возможно может служить объективным биохимическим предиктором осложненного течения адаптации у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ.

Список источников/References

1. Tumanova UN, Shchegolev AI, Chausov AA, Shuvalova MP. Analysis of the causes of early neonatal mortality in the Russian Federation in 2020 (the year of the COVID-19 pandemic). *Bulletin of RSMU*. 2021;(5):71–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2021.045>.
2. Gunov SV, Lebedev AS. Analysis of infant mortality from infectious and parasitic diseases in the central federal district. *Scientific Electronic Journal Innova*. 2024;11(2):16–20. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/IPBQRD>.
3. Yakhudaev EM. Early neonatal adaptation: Etiological, clinical and metabolic aspects. *Economics and Society*. 2021;2(81):402–406. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZKRFNJ>.
4. Deguise MO, Lemyre B. NIPPV vs CPAP: Lessons from meta-analyses. *Seminars in Perinatology*. 2025;49(5):152062. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152062>.
5. Evsyukova AI. Premature infants: current issues of care and prevention of adverse consequences. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;(3):93–102. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>.
6. Serova OF, Petrova AS, Gryzunova AS, Kondratiev MV, Maneeva AM, Lavrentiev SN, et al. Predictors for necrotizing enterocolitis in preterm infants with the gestational age of less than 32 weeks. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*. 2023;102(1):35–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-35-43>.
7. Branagan A, Costigan CS, Stack M, Slagle C, Molloy EJ. Management of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:867715. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.867715>.
8. Pavlinova EB, Gubich AA, Savchenko OA, Novikov DG, Tagakov KS, Kirichenko NA. Future use of antioxidant defense system components as markers of organic damage to the central nervous system in the neonatal period in premature newborns. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*. 2022;101(1):39–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-39-46>.
9. Nguyen TT, Lewis C, Posey J, Porfilio T, Delaney C, Nozik E. Maternal and fetal overexpression of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) protects offspring lung in a model of late gestational hypoxia. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025;240:71–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.205>.
10. Shavazi N, Mamarizaev I. The state of pro- and antioxidant systems in newborns born to mothers with endotoxemia. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2025;4(2):887–890. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2025-4-2-887-890>.
11. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;19(22):12504. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22212504>.
12. Tsintsadze BD, Kazakova KA, Chernikov VV, Fisenko AP, Tsygin AN. The influence of birth weight and gestational age on renal function in premature infants. *Russian Pediatric Journal*. 2021;24(4):222–230. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-4-222-230>.

13. Osier W, Nozik ES, Sul C. Extracellular superoxide dismutase in acute respiratory distress syndrome: Pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Antioxidants*. 2026;15(2):249. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox15020249>.
14. Ismoilov KI, Muzaffarov ShS, Saburova AM. Oxidant and antioxidant status in neonates with specific intra-uterine infections. *Avicenna Bulletin*. 2023;25(2):192–200. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-192-200>.
15. Huang XJ, Fu JH. A review of the effects of early postnatal hyperoxia exposure on the immature brain. *Experimental Neurology*. 2023;370:114550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114550>.
16. Savchenko OA, Pavlinova EB. Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of adverse neurological outcomes in premature infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(4):37–44 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-37-44>.
17. Derevyagina OS, Narogan MV, Pekareva NA. Acute kidney injury in premature infants (literature review). *Neonatology: news, opinions, training*. 2021;9(1):42–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-42-49>.
18. Shao N, Yu H, Li X, Han M, Chen C, Zhu J, et al. Ferritinophagy and organ injury. *Autophagy*. 2026;22:1171–1185. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2026.2633246>.
19. Ning J, Wen L, Qiao L. Ferritinophagy: Molecular mechanisms and its crosstalk with ferroptosis in chronic respiratory diseases. *Cell Biology and Toxicology*. 2026;42(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-026-10150-x>.
20. Hao Z, Han J, Yao T, Zhao Z, Fan W, Jiang Z, et al. ALAS2 prevents neonatal necrotizing enterocolitis by improving ferroptosis in intestinal epithelial cells through inhibition of oxidative stress. *Mediators of Inflammation*. 2026;6683001:15. DOI: <https://doi.org/10.1155/mi/6683001>.
21. Fokina EG. Human biochemical passport as a tool for assessment of human health wellbeing. During clinical trials. *Pharnaciya*. 2015;(5):36–40. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UAXUQF>.
22. Lee J, Joseph S, Manohar K, Liu J, Shelley WC, Brokaw J, et al. Ferroptosis as a novel pathway in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2025;64(1):12–18. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002592>.
23. Lee YB, Shin HW, Shrestha S, Kim JK, Jung SJ, Shin MS, et al. Ferroptosis in neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology*. 2025;117(5):qiaf039. DOI: <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf039>.
24. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;3(7):1043–1050. DOI: <https://doi.org/10.4236/abb.2012.327127>.
25. Fulvio U, Matilde M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine* 2020;152:175–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027>.
26. Elajaili H, Hernandez H, Allawzi L, Harris A, Sparagna P, Ohlstrom G, et al. Redox regulation by extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) due to the R213G variant and the protection against bleomycin-induced lung injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;159(1):s90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.232>.
27. Mukerji A, Shah PS, Kadam M, Borhan S, Razak A. Non-invasive respiratory support in preterm infants as primary mode: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;7(7):CD014895. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014895.pub2>.

Информация об авторах

Александра Игоревна Гаева ✉ — заместитель директора по педиатрической работе, анестезиолог-реаниматолог высшей категории, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: gaeva_al@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5690-0593>

Людмила Анатольевна Пестряева — кандидат биологических наук, заведующий отделением биохимических методов исследований, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: pestryaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Гузель Нуховна Чистякова — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цито-

диагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Ирина Ивановна Ремизова — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Remizovall@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Information about the authors

Alexandra I. Gaeva ✉ — Deputy Director for Pediatrics, Anesthesiologist-resuscitator, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: gaeva_al@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5690-0593>

Lyudmila A. Pestryaeva — Candidate of Sciences (Biology), Head of the Department of Biochemical Research Methods, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pestryaeval@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Guzel N. Chistyakova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russia, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Irina I. Remizova — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: remizovall@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Рукопись получена: 18 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 6 июля 2026. Принята к публикации: 5 августа 2026.

Received: 18 March 2026. Revised: 6 July 2026. Accepted: 5 August 2026.

УДК: 616.61-002-07-08-092.9:612.397.2

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.80>

<https://elibrary.ru/FGXSHU>



Иммуногистохимический анализ экспрессии TGF- β 1 в почках крыс на модели воздействия сероводорода и циклоспорина А

Екатерина Валерьевна Тризно^{1✉}, Матвей Николаевич Тризно¹,
Валерий Валерьевич Новочадов²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия

✉ neiron-2010@mail.ru

Аннотация

Введение. При патологическом старении почек наблюдаются клеточная сенесценция, воспаление и фиброз. Основным регулятором при этом является TGF- β 1, который секретируется в составе сенесцентного фенотипа. Мы смоделировали ускоренное старение с помощью H₂S и CsA, индуцирующих окислительный стресс.

Цель исследования — оценить влияние H₂S и CsA, как отдельно, так и в комбинации, на экспрессию TGF β 1 и развитие сенесцентных изменений в почках возрастных лабораторных крыс.

Материалы и методы. Исследование на 44 самцах белых беспородных крыс старше 18 месяцев в 4 группах: контрольная, H₂S (0,26 ммоль/сут, 10 дней), CsA (20 мг/кг/сут, 25 дней) и H₂S+CsA. Парафиновые срезы почек проанализированы морфологически и иммуногистохимически (доля TGF- β 1 позитивных клеток по QuPath). Статистическая обработка: критерий Краскела — Уоллиса.

Результаты. Наибольшая доля TGF- β 1 позитивных клеток выявлена в группе комбинированного воздействия: в канальцах — до 7,86 [7,64; 8,03] %, в интерстиции — до 7,77 [7,61; 7,95] %. При изолированном воздействии H₂S и CsA доля TGF- β 1-позитивных клеток была ниже: 4,97 [4,68; 5,66] % и 5,71 [5,47; 5,81] % в канальцах соответственно.

Заключение. Комбинированное воздействие H₂S и CsA синергетически усиливает долю TGF β 1 позитивных клеток в канальцах и интерстиции почек, способствуя сенесценции и фибротическому ремоделированию. TGF β 1 выступает как ключевой маркер и драйвер патологического старения почек.

Ключевые слова: патологическое старение, сенесценция, TGF- β 1 (transforming growth factor beta-1), почка, сероводород, циклоспорин А

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по этике Астраханского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 27 ноября 2018), соответствует этическим стандартам, изложенным в Хельсинской декларации (версия 2013 г.) и рекомендациям Commission of the European Communities, 2010/63/EC.

Для цитирования: Тризно Е. В., Тризно М. Н., Новочадов В. В. Иммуногистохимический анализ экспрессии TGF- β 1 в почках крыс на модели воздействия сероводорода и циклоспорина А // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.80>. EDN: <https://elibrary.ru/FGXSHU>.

Immunohistochemical Analysis of TGF- β 1 Expression in Rat Kidneys Using a Model of Hydrogen Sulfide and Cyclosporine A Exposure

Ekaterina V. Trizno¹✉, Matvey N. Trizno¹, Valery V. Novochadov²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State University, Volgograd, Russia

✉ neiron-2010@mail.ru

Abstract

Pathological aging of the kidneys is characterized by cellular senescence, inflammation, and fibrosis. The main regulator in this process is TGF- β 1, which is secreted as part of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). We have modeled accelerated aging using H₂S and CsA, which induce oxidative stress.

The aim of the study was to evaluate the effect of H₂S and CsA, both individually and in combination, on the expression of TGF β 1 and the development of senescent changes in the kidneys of aged laboratory rats.

Materials and methods. The study was conducted on 44 male white rats older than 18 months in 4 groups: control, H₂S (0.26 mmol/day, 10 days), CsA (20 mg/kg/day, 25 days), and H₂S+CsA. The kidney paraffin sections were analyzed morphologically and immunohistochemically (QuPath TGF β 1 positive cell percentage). Statistical analysis: Kruskal–Wallis test.

Results. The highest percentage of TGF- β 1 positive cells was found in the combined exposure group: up to 7.86 [7,64; 8,03] % in the tubules and up to 7.77 [7,61; 7,95] % in the interstitium. In the isolated exposure to H₂S and CsA, the percentage of TGF- β 1-positive cells was less: 4.97 [4,68; 5,66] % и 5.71 [5,47; 5,81] % in the tubules, respectively.

Conclusion. The combined effect of H₂S and CsA synergistically increases the proportion of TGF- β 1-positive cells in the tubules and interstitium of the kidneys, promoting senescence and fibrotic remodeling. TGF- β 1 acts as a key marker and driver of pathological kidney aging.

Keywords: pathological aging, senescence, TGF- β 1 (transforming growth factor beta-1), kidney, hydrogen sulfide, cyclosporine A

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics: The study was approved by the Ethics Committee of Astrakhan State Medical University (Conclusion № 6 dated 27 November 2018) and complies with the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration (2013) and the recommendations of the Commission of the European Communities, 2010/63/EC.

For citation: Trizno EV, Trizno MN, Novochadov VV. Immunohistochemical analysis of TGF- β 1 expression in rat kidneys using a model of hydrogen sulfide and cyclosporine A exposure. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):80–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.80>. EDN: <https://elibrary.ru/FGXSHU>.

© Тризно Е. В., Тризно М. Н., Новочадов В. В., 2026

© Trizno E. V., Trizno M. N., Novochadov V. V., 2026

Введение

Патоморфологические изменения, развивающиеся в почках при патологическом старении, характеризуются полиморфизмом [1, 2]. Они включают метаплазию, сенесценцию и разнообразные формы клеточной гибели [3, 4].

Запрограммированная клеточная гибель и различные варианты остановки клеточного цикла, сопровождающие этот процесс, не всегда свидетельствуют о патологическом характере, а могут быть признаками физиологического ремоделирования ткани [5]. Нарушение же эли-

минации дисфункциональных клеток и хроническое воспаление приводят к накоплению сенесцентных клеток, для которых остановка клеточного цикла становится необратимой [6, 7].

Сенесценция может быть инициирована различными стрессовыми сигналами, включая воздействие активных форм кислорода, экзогенных и эндогенных токсинов [8–10]. Исследования на моделях генномодифицированных мышей с выключением гена ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (*англ.* cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, *Cdkn1a*), кодирующего протеин 21 (*англ.* protein 21, p21), показали, что отсутствие сенесценции компенсируется активацией апоптотических механизмов, однако это приводит к нарушению нормальной дифференцировки тканей, проявляющемуся в признаках дисплазии у потомства [11]. В то же время данный маркер отражает остановку клеточного цикла, но не обязательно устойчивую сенесценцию: остановка может быть временной, а экспрессия p21 — кратковременной.

Часто при возраст-ассоциированных заболеваниях повышается уровень лизосомального фермента SA- β -gal¹, но он не связан функционально с механизмами сенесценции, может повышаться при других состояниях (дифференцировке макрофагов), часто дает ложноположительные результаты, зависит от условий окрашивания (pH² среды) и используется только на свежемороженом материале [12].

Достаточно специфической особенностью сенесцентных клеток является секреция провоспалительных цитокинов, факторов роста и протеаз, среди которых особое место занимает трансформирующий фактор роста β 1 (*англ.* transforming growth factor β 1, TGF- β 1), действие которого связано с экспрессией циклин-зависимых киназных ингибиторов (p15Ink4b, p21, p27), что приводит к остановке клеточного цикла [13]. Кроме того, TGF- β 1 способствует окислительному стрессу, ингибирует теломеразу и запускает другие процессы, хорошо известные как индукторы сенесценции [14, 15]. Маркер не только указывает на наличие сенесценции, но и участвует в ее поддержании и распространении [16, 17].

Весь этот широкий спектр синтеза биологически активных веществ объединяется понятием «сенесцентного секреторного фенотипа» (*англ.* senescence-associated secretory phenotype, SASP). Особенно наглядно это проявляется в почках, где сенесцентные клетки активно взаимодействуют с микроокружением путем секреции различных сигнальных молекул, модулируя поведение фибробластов, эпителиальных и иммунных клеток, тем самым поддерживая хроническое воспаление [18].

Несмотря на то, что механизмы сенесценции интенсивно изучаются во всем мире, особенностей развития дисфункции почек при патологическом старении, вызванном токсическими (как сероводород (*англ.* hydrogen sulfide, H₂S)) или иммуносупрессирующими (как циклоспорин А (*англ.* cyclosporine A, CsA) воздействий в доступной литературе крайне мало [1, 3, 19, 20, 21].

Цель настоящего исследования — оценить влияние H₂S и CsA, как отдельно, так и в комбинации, на экспрессию TGF- β и развитие сенесцентных изменений в почках возрастных лабораторных крыс.

Материалы и методы

В эксперименте были использованы самцы белых беспородных лабораторных крыс ($n = 44$) старше 18 месяцев («пожилые» или «возрастные», массой тела 365–374 г) [22]. Животные были предоставлены виварием лаборатории физиологии, морфологии, генетики и биоме-

¹ SA- β -gal — β -галактозидаза, ассоциированная со старением (*англ.* Senescence-Associated Beta-Galactosidase).

² pH — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii).

дицины Астраханского государственного университета (Россия, Астрахань). Исследование проводили в соответствии с «Положением о содержании и использовании лабораторных животных в Астраханском государственном медицинском университете (заключение локально-этической комиссии № 6 от 27.11.2018)», соответствует этическим стандартам, изложенным в Хельсинской декларации (версия 2013 г.) и рекомендациям Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС. Обезболивание производили препаратом «Амелотекс» («Сотекс»): 0,2 мг на 1 кг массы тела. Для наркоза использовали золетил + ксилазин («Nita-Farm»): 1 мл + 0,1 мл на 1 кг массы тела. Выводили из эксперимента созданием пневмоторакса.

Животные были разделены на 4 группы, по 11 особей в каждой: контрольная; с введением H_2S ; с введением CsA; и комбинированного воздействия (H_2S + CsA). H_2S (раствор 10%-го сульфида натрия) вводили один раз в сутки внутривентрально в течение 10 дней. Такая концентрация соответствует 0,26 мМ H_2S , что превышает физиологический уровень в плазме крови животных более чем в 3 раза. CsA «Сандиммун-Неорал» (Novartis, Швейцария) вводили внутривентрально в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 25 дней. Дозировки H_2S (0,26 ммоль/сут) и CsA (20 мг/кг/сут) были выбраны на основе опубликованных данных, демонстрирующих их способность вызывать стойкий оксидативный стресс у крыс-моделей без летального исхода [23, 24].

Фрагменты ткани почек вырезали вертикальным разрезом через ворота, верхний и нижний полюсы, а также наружный край органа. После фиксации в 4% растворе параформальдегида и гистологической проводки препаратов изготавливали парафиновые срезы в 4–6 мкм толщиной для окрашивания гематоксилином и эозином, проведения ШИК-реакции и иммуногистохимического выявления TGF- β 1.

Окрашивание на TGF- β 1 проводили следующим образом¹. После депарафинизации срезов осуществляли восстановление антигенов при 85 °С в 10 ммоль/л цитратном буфере (рН 8,0). Срезы обрабатывали 3% раствором перекиси водорода для подавления активности эндогенной пероксидазы и блокировали неспецифические связывания с помощью бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию проводили первичными поликлональными кроличьими антителами к TGF- β 1 (Affinity Biosciences, Китай) в разведении 1:200 в течение 8 часов при 4 °С. После промывки фосфатным буферным раствором срезы инкубировали с вторичными антителами к IgG кролика (Cloud-Clone Corp., Китай). Визуализацию иммунопозитивного материала выполняли с использованием 3,3'-диаминобензидина, после чего проводили контрастное окрашивание гематоксилином ядер клеток. Для подтверждения работоспособности антител и характера окрашивания в качестве положительного контроля использовали срезы фиброзно измененной ткани печени. Отрицательный контроль выполняли путем замены первичных антител на фосфатно-солевой буфер.

Количественную оценку экспрессии маркера TGF- β 1 проводили при помощи световой микроскопии и системы автоматической идентификации клеток и сегментации программы QuPath версии 0.6 (Queen's University Belfast, Великобритания). Подсчитывали долю TGF- β 1 положительных клеток в 5 полях зрения участков коркового и мозгового вещества почки. Результат выражали в процентах. Для разделения уровней экспрессии использовался метод медианы. Все поля зрения, в которых осуществляли подсчет были ранжированы по значениям средней оптической плотности в QuPath, результатом стало выделение двух групп: слабоположительные и сильноположительные.

¹ Федулова М. В., Куприянов Д. Д. Результаты экспериментального применения антител к TGF- β 1 для иммуногистохимической оценки прижизненности повреждений // Судебно-медицинская экспертиза. 2023. Т. 66, № 5. С. 43–46. DOI: <https://doi.org/10.17116/sudmed20236605143>.

Статистический анализ полученных результатов проводили в LibreOffice Calc (The Document Foundation, Германия). Поскольку данные не соответствовали требованиям нормальности и содержали выбросы, для описания и сравнения групп был использован непараметрический критерий Краскела — Уоллиса.

Результаты

Моделирование патологического старения путем изолированного или совместного введения H_2S и CsA сопровождалось структурными изменениями в почках, выявленных при морфологическом и иммуногистохимическом анализе.

В контрольной группе наблюдалось сохранение гистоархитектоники клубочков и канальцев почек, а также интерстициальной ткани, выявлялась нормальная структура эпителиальной выстилки без признаков воспаления или некроза. Общее окрашивание на TGF- $\beta 1$ было незначительным и слабopоложительным. Оно чаще всего затрагивало эпителий проксимальных извитых канальцев (рис. 1, б; рис. 2, в), отдельные клетки капсулы клубочка (рис. 1, б; рис. 2, б), тромбоциты и/или эритроциты в просвете мелких сосудов (рис. 1, в; рис. 2, в).

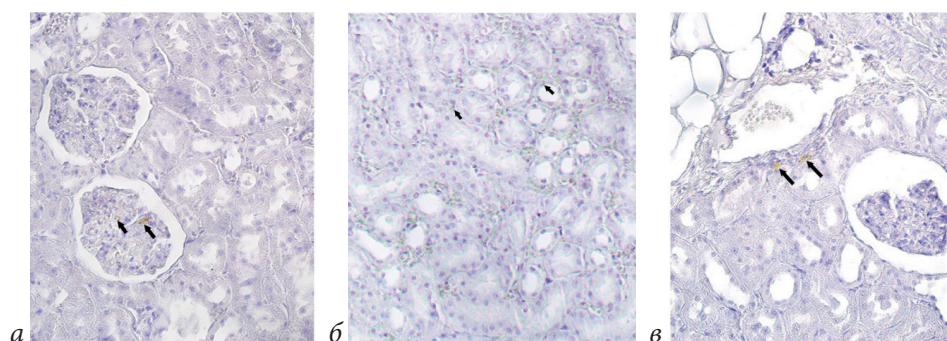


Рис. 1. Иммуногистохимическая окраска на TGF- $\beta 1$ (положительные клетки указаны стрелками), $\times 200$:

а — в клетках мезангия клубочков; б — эпителии канальцев;
в — интерстиции крыс контрольной группы

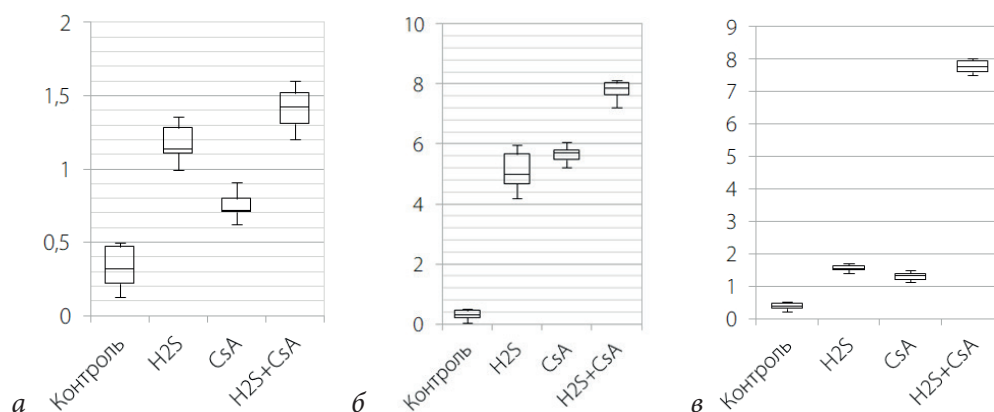


Рис. 2. Доля TGF- $\beta 1$ позитивных клеток в контрольных

и опытных группах воздействия H_2S , CsA и комбинированно $H_2S + CsA$:

а — в почечных клубочках крыс; б — в канальцах нефрона лабораторных крыс;
в — в интерстициальной ткани лабораторных крыс в контрольных
и опытных группах воздействия H_2S и CsA

В группах, получавших исключительно H_2S или CsA, отмечалось незначительное расширение канальцев, в отдельных случаях с наличием белкового детрита в их просвете, более характерным у крыс, получавших CsA. В группе, получавшей H_2S , наблюдался умеренный интерстициальный отек, локализованный преимущественно в перигломерулярной зоне. В группе CsA имели место локальный тубулоинтерстициальный фиброз, очаги воспалительной инфильтрации (рис. 3, б; рис. 4, б).

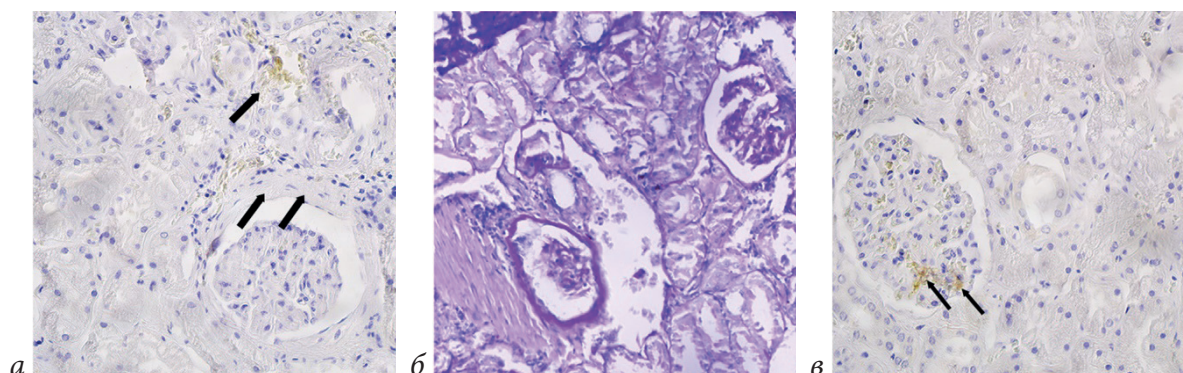


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание на TGF-β1 (стрелками указаны положительно окрашенные клетки в утолщенной капсуле Шумлянского — Боумена), группа H_2S (а), $\times 200$. ШИК-реакция: диффузное расширение мезангиального матрикса и утолщение капсулы клубочка, группа CsA (б), $\times 200$. Иммуногистохимическое окрашивание на TGF-β1 (стрелками указаны иммунопозитивные эритроциты и активированные тромбоциты в просвете интерлобулярных артериол), группа комбинированного воздействия (в), $\times 200$

Как изолированное воздействие H_2S , так и CsA вызывало увеличение доли TGF-β1 иммунопозитивных клеток в паренхиме почек (табл. 1).

Таблица 1

Доля TGF-β1-положительных клеток (%) в почках лабораторных крыс в контрольных и опытных группах воздействия сероводородом и циклоспорином, Ме [Q1; Q3]

Группа	Клубочки	Канальцы	Интерстиций
Контрольная группа (n = 11)	0,32 [0,22; 0,47]	0,31 [0,22; 0,45]	0,37 [0,32; 0,48]
H_2S (n = 11)	1,14 [1,11; 1,28] *	4,97 [4,68; 5,66] *	1,55 [1,52; 1,64] *
CsA (n = 11)	0,72 [0,71; 0,80] *	5,71 [5,47; 5,81] *	1,32 [1,21; 1,39] *
H_2S + CsA (n = 11)	1,42 [1,31; 1,52] *	7,86 [7,64; 8,03] *	7,77 [7,61; 7,95] *

Примечание: Ме — медиана.

Доля TGF-β1-иммунопозитивных клеток в клубочках увеличивалась незначительно после воздействия CsA (медиана = 0,72 % [0,71–0,80]), и статистически не отличалась от контроля ($p = 0,42$). При комбинированном воздействии доля TGF-β1 иммунопозитивных клеток была в 2,88 раза выше ($p < 0,05$). Среди положительных к TGF-β1 клеток в пределах почечного тельца преобладала цитоплазматическая локализация белка. Морфологически во всех группах наблюдались отдельные склерозированные клубочки, что отражает типич-

ные сенильные изменения паренхимы у крыс старше 18 месяцев. Наиболее выраженные изменения были в группе действия H_2S : они сопровождались гипертрофией и увеличением толщины мембраны капсулы Шумлянско-го — Боумана (рис. 3, а). В группе комбинированного воздействия H_2S и CsA наблюдались иммунопозитивные эритроциты и активированные тромбоциты в просвете интерлобулярных артериол (рис. 3, б).

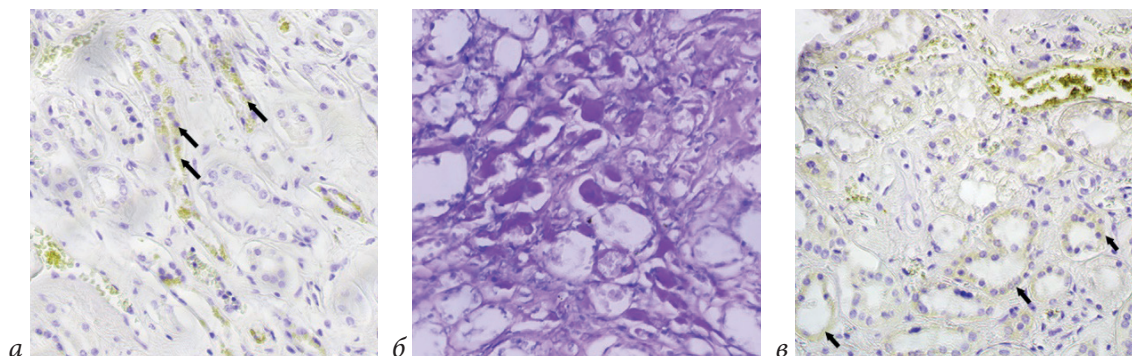


Рис. 4. TGF- β 1-позитивный материал в цитоплазме эпителия петли нефрона и дистальных извитых канальцев нефрона (указано стрелками), группа H_2S (а), $\times 200$. ШИК-реакция: утолщение базальных мембран почечных канальцев и аморфный белковый детрит в их просвете, группа CsA (б), $\times 200$. Слабоположительная окраска канальцев коркового вещества, собирательных трубочек (указано стрелками), некроз канальцев почек, группа комбинированного воздействия (в), $\times 200$

При микроскопическом исследовании почечных клубочков образцов комбинированного воздействия обнаружено расширение мезангиального матрикса и просвета канальцев, интерстициальный отек, скопление белка в просвете канальцев. В проксимальных отделах нефрона у одних животных появились признаки локального некроза, а у других — выявлялся фокальный сегментарный гломерулосклероз (рис. 5).

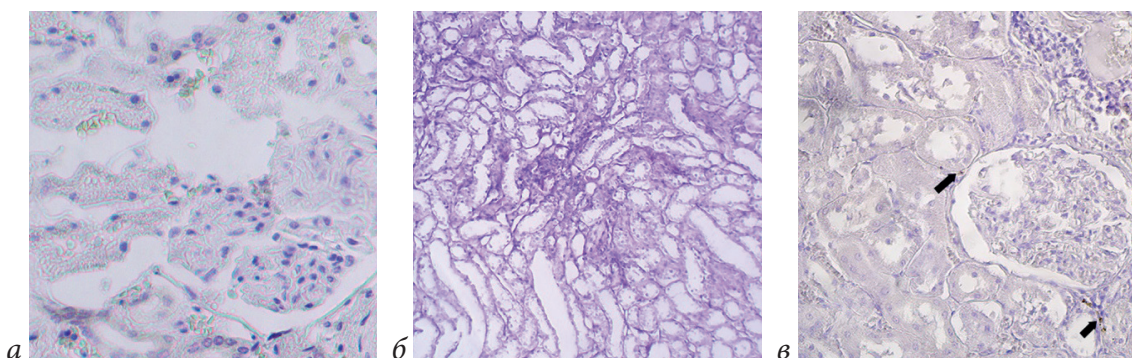


Рис. 5. Интерстициальный отек перигломерулярной зоны, группа H_2S (а), $\times 400$.

ШИК-реакция: расширение канальцев мозгового слоя, умеренный интерстициальный фиброз и разрастание соединительной ткани, группа CsA (б), $\times 200$. Иммуногистохимическое окрашивание на TGF- β 1: положительная реакция в миофибробластах коркового вещества в перигломерулярной зоне (указана стрелками); отмечена гломеруломегалия (в), $\times 200$

Локализация TGF- β 1-позитивного материала в проксимальных извитых канальцах почек вне зависимости от группы и условий приходилась на цитоплазму, представляя локаль-

ные скопления разной интенсивности и плотности. При воздействии H_2S (рис. 4, а), CsA (рис. 4, б) или их комбинации (рис. 4, в) — доля сероводорода, экспрессия TGF- β 1-позитивных клеток в почечных канальцах возрастала в 6,86 раза, 7,23 раза и 13,48 раза соответственно (все $p < 0,05$). В комбинированной группе отмечено увеличение доли TGF- β 1-иммунорепозитивных клеток в клубочках в 4,4 раза ($p < 0,05$), что согласуется с хорошо известной профибротической ролью этого цитокина в мезангиальных клетках клубочков.

Повышенный уровень TGF- β 1 по данным иммуногистохимического анализа и количество положительных клеток при воздействии H_2S увеличивалось в 1,89 раза, при воздействии CsA — в 1,54 раза, при комбинированном воздействии — в 9,15 раза (все $p < 0,05$). Сверхфизиологическое воздействие H_2S (рис. 5, а), в особенности комбинированное действие H_2S и иммунодепрессанта (рис. 5, в), активно вовлекало интерстиций в патологические процессы, вызывая отек, локальный некроз, выраженный фиброз и дилатацию микрососудистого русла (рис. 5, б).

Обсуждение

Иммуногистохимический анализ гистологических препаратов выявил увеличение числа TGF- β 1 положительных клеток в петле нефрона, дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, что указывает на преимущественную локализацию начала фибротических процессов в канальцах нефрона. При комбинированном воздействии H_2S и CsA паренхима почки подвергается наиболее выраженной деградации: интенсификация интерстициального фиброза, выраженный некроз эпителия канальцев, склероз клубочков и компенсаторная гипертрофия сохранных нефронов — все эти признаки прогрессирующего поражения, некоторые из которых частично модулируются TGF- β 1.

Эти наблюдения подчеркивают ключевой момент: одновременное применение H_2S и CsA многократно усиливает TGF- β 1 зависимые пути по сравнению с моновоздействием, создавая условия для фибротического ремоделирования паренхимы. Прогрессирующее накопление TGF- β 1 позитивных клеток в канальцах и интерстиции нефронов коррелирует с ускорением клеточного старения, при этом TGF- β 1 выступает как инициатор, так и поддерживающий компонент SASP, что согласуется с данными о его роли в патогенезе фиброза [25, 26].

Гипотеза, основанная на концепции клеточной сенесценции, предоставляет последовательную механистическую основу для интерпретации наших наблюдений. Известно, что хроническое воздействие CsA приводит к повреждению митохондрий и образованию активных форм кислорода, запуская сенесценцию эпителия канальцев через механизм окислительного стресса [25]. H_2S , хотя традиционно рассматривается как цитопротектор, может модулировать процессы сенесценции посредством окислительно-восстановительно-зависимых посттрансляционных модификаций, таких как S-сульфогидратация ключевых сигнальных молекул [26]. В присутствии циклоспорина А H_2S может дополнительно усиливать окислительный стресс и стабилизировать комплекс Smad, передающий сигналы TGF- β 1.

Важно отметить, что TGF- β 1 является известным индуктором сенесценции в клетках почечных канальцев [27] и центральным компонентом SASP, ассоциированного со старением, который включает и секрецию профибротических цитокинов, стимулирующих формирование белков внеклеточного матрикса. Таким образом, повышение уровня интерстициального TGF- β 1 в группе комбинированного воздействия, вероятно, отражает выраженный SASP, исходящий от сенесцентных фибробластов и эпителия канальцев, что усиливает фиброгенез в корковом и мозговом веществе почек.

В почечных клубочках, хотя и выявлялись менее выраженные изменения по сравнению с канальцами и интерстицием, также показано устойчивое увеличение доли TGF- β 1-позитивных клеток, в особенности в группе комбинированного воздействия. Это, вероятно, связано с относительно короткими сроками эксперимента, поскольку фиброз клубочков обычно развивается в ответ на деградацию проксимальных и дистальных канальцев нефрона. Незначительное увеличение, наблюдаемое при изолированном воздействии H₂S ($\approx 1,1$ – $1,3$ %), позволяет предположить, что H₂S может повышать чувствительность мезангиальных клеток клубочков к стимулам, вызывающим сенесценцию, возможно, за счет повышения экспрессии p21 и p16 через сигнальный путь Smad [15]. Напротив, воздействие CsA вызывает лишь статистически неразличимое от контроля увеличение доли TGF- β 1 в мезангии клубочков ($p = 0,42$), что согласуется с представлением о том, что повреждение канальцев предшествует фиброзу клубочков при нефротоксичности CsA [28].

В совокупности полученные данные указывают на то, что комбинированное применение донора H₂S и CsA сопровождается усилением экспрессии TGF- β 1 и развитием профибротических изменений в почечной ткани. Поскольку TGF- β 1/Smad-сигнализация ассоциирована с регуляцией клеточной сенесценции и секрецией провоспалительных факторов, полученные результаты позволяют предположить участие сенесценции-ассоциированных механизмов в формировании фиброза паренхимы почки.

В дополнение для установления причинно-следственной связи между уровнем TGF- β 1 и индукцией фиброгенеза необходимо применение фармакологической блокады пути Smad, а изучение всего спектра SASP-факторов позволит дать исчерпывающую оценку роли этой сигнальной системы в развитии почечной сенесценции.

Заключение

В ходе исследования показано, что применение донора H₂S и CsA, особенно в комбинации, сопровождается достоверным повышением экспрессии TGF- β 1 и развитием профибротических изменений в почечной ткани крыс. Наиболее выраженный эффект комбинированного воздействия проявлялся в увеличении доли TGF- β 1-позитивных клеток в эпителии проксимальных и дистальных канальцев (более чем в 13 раз) и в интерстиции (более чем в 9 раз) по сравнению с контролем, что коррелировало с морфологическими признаками тубулоинтерстициального фиброза, отека и повреждения эпителия.

Выявленные морфологические изменения — утолщение базальных мембран, расширение мезангиального матрикса, фокальный сегментарный гломерулосклероз — согласуются с известной профибротической ролью TGF- β 1. Учитывая, что сигнальный путь TGF- β 1/Smad может быть вовлечен в регуляцию клеточной сенесценции и продукции провоспалительных факторов, полученные данные позволяют предположить участие сенесцентно-ассоциированных механизмов в формировании фиброза. Вместе с тем, в рамках настоящего исследования не оценивались прямые маркеры сенесценции (β -галактозидаза, p16Ink4a, p21), поэтому выводы о стимуляции сенесцентного фенотипа требуют дополнительной верификации.

Таким образом, TGF- β 1, вероятно, играет важную роль в реализации профибротического ответа при комбинированном воздействии донора H₂S и CsA. Результаты подчеркивают потенциальную значимость TGF- β 1-зависимых механизмов в патогенезе токсического поражения почек и открывают перспективы для дальнейших исследований, включая оценку маркеров клеточной сенесценции и изучение терапевтических подходов, направленных на модуляцию фиброгенных путей.

Список источников | References

1. Buyan MI, Andrianova NV, Plotnikov EYu. Age-related changes and loss of renal tissue resistance to damage: the role of reducing the number of kidney progenitor cells during aging. *Problems of geroscience*. 2023;3:127–133 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.37586/2949-4745-3-2023-127-133>.
2. Kaplunova OA. Age features of human renal arterial vessels. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;4:51–58 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58>.
3. Anikonova LI, Vorobyeva OA, Bakulina NV. ATTR amyloidosis — a systemic disease involving the kidneys. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(3):441–456 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-3-441-456>.
4. Sentyabreva AV, Tsvetkov IS, Makarova OV, Kosyreva AM. Morphological characteristics of internal organs of sexually mature and old male Wistar rats with long-term consumption of aluminum chloride. *Morphological Bulletin*. 2025;33(2):id–950 (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SXGKGD>.
5. Shkuratova IA, Drozdova LI, Petrova IM Khatsko SL, Bytov M. V. Sokolova OV. Age-related aspects of structural and functional degeneration of chicken organ tissues under industrial conditions. *Agricultural Scientific Journal*. 2025;2:108–116 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.28983/asj.y2025i2pp108-116>.
6. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(4):1238–1246. DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI95148>.
7. Bednov IA, Shur VYu, Trizno EV, Davydova DR, Trizno MN, Rstakyan AR. Pathophysiological mechanisms of age-related vascular changes and potential correction pathways. *International journal of medicine and psychology*. 2023;6(2):54–67. EDN: <https://elibrary.ru/CCUKZM>.
8. Buret AG, Allain T, Motta JP, Wallace JL. Effects of Hydrogen Sulfide on the Microbiome: From Toxicity to Therapy. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(4–6):211–219. DOI: <http://doi.org/10.1089/ars.2021.0004>.
9. Lu QB, Ding Y, Fu X, Sun HJ, Zhang JR. Hydrogen sulfide in health and diseases: cross talk with non-coding RNAs. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*. 2023;324(4):C856–C877. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpcell.00507.2022>.
10. Kimura H. Hydrogen sulfide (H₂S) and polysulfide (H₂Sn) signaling: The first 25 years. *Biomolecules*. 2021;11(6):896. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom11060896>.
11. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 2013;155(5):1104–1118. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.019>.
12. Evangelou K, Gorgoulis VG, Sudan Black B, The specific histochemical stain for lipofuscin: A novel method to detect senescent cells. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1534:111–119. DOI: http://doi.org/10.1007/978-1-4939-6670-7_10.
13. Papageorgis P. Complex interplay between aging and cancer: Role of TGF-signaling. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2017;22:313–321. DOI: <http://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2017025134>.
14. Wu J, Niu J, Li X, Wang X, Guo Z, Zhang F. TGF-1 induces senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via increase of mitochondrial ROS production. *BMC Developmental Biology*. 2014;14:21. DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-213X-14-21>.
15. Li J, Zou Y, Kantapan J, Su H, Wang L, Dechsupa N. TGF-β/Smad signaling in chronic kidney disease: exploring post-translational regulatory perspectives (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2024;30(2):143. DOI: <http://doi.org/10.3892/mmr.2024.13267>.
16. Thomas HY, Ford Versypt AN. A mathematical model of glomerular fibrosis in diabetic kidney disease to predict therapeutic efficacy. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1481768. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphar.2024.1481768>.
17. Sun H, Ke C, Zhang L, Tian C, Zhang Z, Wu S. Long non-coding RNA (LncRNA)-ATB promotes inflammation, cell apoptosis and senescence in transforming growth factor-β1 (TGF-β1) induced human kidney 2 (HK-2) cells via TGFβ/SMAD2/3 signaling pathway. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e922029. DOI: <http://doi.org/10.12659/MSM.922029>.
18. Trizno EV. Prosensitizing effect of hydrogen sulfide in rat kidneys university proceedings. Volga region. *Medical sciences*. 2023;4(68):221–230. DOI: <http://doi.org/10.21685/2072-3032-2023-4-22>.
19. Golovackaya LI, Trizno MN, Golubkina EV, Trizno NN, Dyukareva OS. Study of the mechanism of competitive inhibitory action of methionine against the toxic effect of hydrogen sulfide in vivo based on molecular systems modelling. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2022;3(48):14–20. DOI: <http://doi.org/10.34687/2219-8202.jad.2022.03.0002>.
20. Trizno EV, Mazhitova MV, Trizno MN, Davydova DR, Rstakyan AR, Hachatrian GS. Modification of the immune system with hydrogen sulfide and cyclosporine A. *International journal of medicine and psychology*. 2024;7(3):6–15. DOI: <http://doi.org/10.58224/2658-3313-2024-7-3-6-15>.
21. Trizno EV, Bednov IA, Trizno MN, Davydova DR, Rstakyan AR. Immunity and hemostasis system indicators in age groups of laboratory rats during the use of cyclosporine A. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2023;4:60–65. DOI: <http://doi.org/10.14427/jipai.2023.4.60>.

22. Alqahtani S, Alqahtani T, Venkatesan K, Sivadasan D, Ahmed R, Sirag N., et al. SASP modulation for cellular rejuvenation and tissue homeostasis: Therapeutic strategies and molecular insights. *Cells*. 2025;14(8):608. DOI: <http://doi.org/10.3390/cells14080608>.
23. Kim HS, Choi S-I, Jeung E-B, Yoo Y-M. Cyclosporine A induces apoptotic and autophagic cell death in rat pituitary GH3 cells. *PLOS One*. 2014;9(10):e108981. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108981>.
24. Liu QE, Ye JM, Yu LX, Dong XH, Feng JH, Xiong Y et al. Klotho mitigates cyclosporine A (CsA)-induced epithelial–mesenchymal transition (EMT) and renal fibrosis in rats. *International Urology and Nephrology*. 2017;49:345–352. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1439-0>.
25. Wu Q, Wang X, Nepovimova E, Wang Y, Yang H, Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;118:889–907. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.054>.
26. Chen HJ, Qian L, Li K, Qin YZ, Zhou JJ, Ji XY, et al. Hydrogen sulfide-induced post-translational modification as a potential drug. *Genes and Diseases*. 2022;10(5):1870–1882. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.022>.
27. Ueda S, Tominaga T, Ochi A, Sakurai A, Nishimura K, Shibata E, et al. TGF- β 1 is involved in senescence-related pathways in glomerular endothelial cells via p16 translocation and p21 induction. *Scientific Reports*. 2021;11:21643. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-01150-4>.
28. Trizno MN, Kurtusunov BT, Trizno EV, Mazhitova MV. Detection of visceral organ cells hyporesponsive to lipofuscinogenesis. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3):48. DOI: <http://doi.org/10.17513/spno.33499>.

Информация об авторах

Екатерина Валерьевна Тризно ✉ — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры патологической физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

E-mail: neiron-2010@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-3317>

Матвей Николаевич Тризно — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

E-mail: pakotm@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8704-6594>

Валерий Валерьевич Новочадов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии и биоинженерии, институт естественных наук, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия.

E-mail: novovv@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6317-7418>

Information about the authors

Ekaterina V. Trizno ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor; Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: neiron-2010@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-3317>

Matvey N. Trizno — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Anatomy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: pakotm@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8704-6594>

Valery V. Novochadov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor; Professor of the Department of Biology and Bioengineering, Institute of Natural Sciences, Volgograd State University, Volgograd, Russia.

E-mail: novovv@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6317-7418>

Рукопись получена: 26 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 23 июня 2026. Принята к публикации: 30 июля 2026.

Received: 26 February 2026. Revised: 23 June 2026. Accepted: 30 July 2026.

УДК 614.17+618.3

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.91><https://elibrary.ru/ZIVHSL>

Влияние гестационного сахарного диабета на течение и исходы беременности у пациенток с рубцом на матке

Галина Борисовна Мальгина¹, Виталий Федорович Нестеров^{1✉},
Наталья Викторовна Путилова¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

✉ dr.nesterov2014@yandex.ru

Аннотация

Введение. Гестационный сахарный диабет (ГСД) имеет существенную клиническую значимость в современном акушерстве, а его сочетание с имеющимся рубцом на матке дополнительно может ухудшить перинатальный прогноз.

Цель. Изучить особенности материнского анамнеза, течения беременности, родоразрешения, послеродового периода и морфологические детерминанты неполноценности рубца на матке у пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование течения и исходов гестации у 101 пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения (КС). Из них у 60 (основная группа) выявлен гестационный сахарный диабет. Группа сравнения — 41 пациентка без ГСД. Изучен анамнез, данные УЗИ, ЭХО-эластография сдвиговой волны. Ткани рубца направлялись на гистологическое исследование.

Результаты. Паритет беременности у пациенток основной группы значимо выше, в анамнезе значимо чаще отмечены искусственные аборты. Доля ожирения у пациенток с ГСД значимо выше. Основное осложнение настоящей беременности — угроза прерывания (ОШ 2,39 при 95 % ДИ [1,013–5,623]). При эластографическом исследовании выявлена значимая положительная корреляционная связь между индексом жесткости и наличием ГСД ($r = 0,82$), ОР неполноценности рубца на матке у пациенток с гестационным сахарным диабетом значимо увеличивается и составляет 1,92 при 95 % ДИ [1,276–2,896]. Масса новорожденного в группе пациенток с ГСД значимо выше, чем в группе сравнения. При анализе клинико-морфологических вариантов неполноценности рубца по данным гистологического исследования значимо чаще подтверждался «сосудистый» вариант.

Заключение. Вынашивание беременности при наличии рубца на матке после предыдущего абдоминального родоразрешения и ГСД несет значительные риски, которые нужно учитывать при медицинском сопровождении данной категории пациенток. Основные причины неполноценности рубца на матке у пациенток с ГСД связаны с повышенной жесткостью тканей при диабете, макросомией плода и изменениями сосудистой стенки.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, рубец на матке, ожирение, угроза прерывания беременности, неполноценность рубца, ЭХО-эластография сдвиговой волны, макросомия плода

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (протокол № 12 от 19 октября 2022 г.). Исследование проводилось в соответствии с этическими требованиями, изложенными

в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациентки предоставили информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в обезличенной форме.

Для цитирования: Мальгина Г. Б., Нестеров В. Ф., Путилова Н. В. Влияние гестационного сахарного диабета на течение и исходы беременности у пациенток с рубцом на матке // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 91–107. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.91>. EDN: <https://elibrary.ru/ZIVHSL>.

The Impact of Gestational Diabetes Mellitus on the Course and Outcomes of Pregnancy in Patients with a Uterine Scar

Galina B. Malgina¹, Vitalii F. Nesterov¹✉, Natalia V. Putilova¹

¹ Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia

✉ dr.nesterov2014@yandex.ru

Abstract

Introduction. The significance of gestational diabetes mellitus (GDM). The presence of a uterine scar worsens the perinatal prognosis.

Objective. To study the characteristics of the maternal history, pregnancy course, delivery, postpartum period, and morphological determinants of uterine scar defects in patients with gestational diabetes mellitus.

Materials and Methods. A retrospective cohort comparative study of the course and outcomes of pregnancy was conducted in 101 patients with a uterine scar following cesarean section (CS). Of these, 60 (the study group) were diagnosed with gestational diabetes mellitus. The comparison group consisted of 41 patients without GDM. Medical history, ultrasound data, and shear wave echo elastography were reviewed. Scar tissue was sent for histological examination.

Results. The parity of pregnancy in patients of the main group is significantly higher; the anamnesis includes significantly more often induced abortions and obesity. The main complication of the current pregnancy is the threat of termination (OR 2.39 at 95 % CI [1.013–5.623]). Elastographic study revealed a significant positive correlation between the stiffness index and the presence of GDM ($r = 0.82$), the OR of uterine scar insufficiency in patients with gestational diabetes mellitus significantly increases and is 1.92 at 95 % CI [1.276–2.896]. When analyzing the clinical and morphological variants of scar insufficiency according to histological examination data, the “vascular” variant was confirmed significantly more often.

Conclusion. The main causes of uterine scar insufficiency in patients with gestational diabetes, increased tissue stiffness in diabetes, fetal macrosomia, and vascular wall changes are associated.

Keywords: gestational diabetes, uterine scar, obesity, threatened miscarriage, scar defect, shear wave elastography, fetal macrosomia

Funding. The authors declare no external funding for this study.

Conflicts of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest.

Compliance with Ethical Principles. The study was approved by the Ethics Committee of the Ural Research Institute of Maternity and Child Care of the Russian Federation (Protocol No. 12 dated October 19, 2022). The study was conducted in accordance with the ethical requirements set forth in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All patients provided informed voluntary consent to participate in the study and to publish its results in anonymized form.

For citation: Malgina GB, Nesterov VF, Putilova NV. The impact of gestational diabetes mellitus on the course and outcomes of pregnancy in patients with a uterine scar. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):91–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.91>. EDN: <https://elibrary.ru/ZIVHSL>.

Список сокращений

ГСД — гестационный сахарный диабет

ДИ — доверительный интервал

КС — кесарево сечение

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

УЗИ — ультразвуковое исследование

М — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

PQ — индекс жесткости ткани (*англ.* point quantification)

Q1 & Q3 — 1-й и 3-й квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одной из ключевых проблем перинатальной медицины. Это связано с неуклонно увеличивающейся долей пациенток с ГСД в популяции беременных женщин как в России, так и во всем мире [1–3]. Параллельно с этим увеличивается доля женщин, родоразрешенных путем операции кесарево сечение (КС)¹ [4]. По данным различных авторов, при ГСД около 40 % пациенток родоразрешаются оперативным путем [5, 6]. Соответственно, последующие беременности такой когорты пациенток вынашивает в условиях наличия рубца на матке, что может ухудшить перинатальный прогноз. Многие авторы считают наличие ГСД фактором риска, ухудшающим прогноз для пациенток с рубцом на матке, поэтому в некоторых рекомендациях эту категорию пациенток исключают из группы отбора на роды через естественные родовые пути при наличии рубца на матке [7, 8]. Нарушения углеводного обмена у беременных и родильниц ухудшают процессы заживления операционной раны вследствие провоспалительной направленности, изменений иммунологической реактивности, эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений, связанных с патогенетическими особенностями гестационного сахарного диабета [9–16]. Однако работ, посвященных оценке риска несостоятельности/неполноценности рубца на матке при беременности, практически нет. Имеются единичные исследования, в которых описано формирование ниши или дефектов рубца на матке во внебеременном состоянии, спустя 9 и более недель после родоразрешения [17–19]. Однако даже при исходно состоятельном рубце на матке в процессе вынашивания беременности, осложненной ГСД, морфофункциональное состояние рубца может измениться в худшую сторону. Этому способствуют такие факторы, как ожирение пациентки, что характерно для женщин с ГСД, а также макросомия плода, которая у части пациенток с ГСД формируется уже в начале третьего триместра [20–23].

Таким образом, проблема вынашивания беременности и родоразрешения пациенток с ГСД и рубцом на матке после предыдущего оперативного родоразрешения является весьма актуальной, и в перспективе ее актуальность будет только возрастать.

Это и определило **цель** нашего исследования: изучить особенности материнского анамнеза, течение беременности, особенности родоразрешения, послеродового периода и морфологические детерминанты неполноценности рубца на матке у пациенток с ГСД.

¹ Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ. 2024. URL: <https://clck.ru/XHkio> (дата обращения: 19.05.2026).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование течения и исходов гестации у 101 пациентки, родоразрешенных в условиях Научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (перинатальный центр 3 Б уровня) в 2025 г. Из них у 60 пациенток имелся рубец на матке после предыдущих оперативных родов, кроме того, у них в процессе вынашивания беременности выявлен ГСД. Эти пациентки составили основную группу. Группу сравнения составили 41 пациентка с рубцом на матке после предыдущей операции КС без нарушений углеводного обмена при беременности. Изучены особенности паритета, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности, родоразрешения и послеродового периода. Настоящий материал является продолжающимся исследованием коллектива авторов. Дизайн работы прошел экспертизу локального этического комитета, получено положительное заключение на проведение исследования.

Средний возраст пациенток основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличался: основная группа 33,2 (5,1) лет, группа сравнения 32,9 (4,71) лет ($p = 0,397$). Статистически значимых отличий по социальному статусу, месту проживания, уровню образования также получено не было.

Критериями невключения в основную группу и группу сравнения явились срок родоразрешения менее 37 недель, а также роды через естественные родовые пути (в связи с необходимостью морфологического исследования тканей рубца на матке). Критериями исключения явились наличие двух и более оперативных родов в анамнезе, рубец на матке после гинекологических операций, предлежание плаценты, ее расположение в области рубца, признаки врастания плаценты.

Критерии включения в основную группу — наличие ГСД, рубец на матке после операции КС. Критерием невключения в группу сравнения, явилось наличие ГСД. Всем пациенткам перед родоразрешением проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) с изучением традиционных маркеров неполноценности рубца на матке, а также эластография сдвиговой волны области рубца по разработанной нами методике¹ [24]. Эхографическое исследование осуществлялось при помощи ультразвукового сканера Samsung Medison HM70A (Samsung Medison, Южная Корея), трансабдоминальное исследование проводилось с помощью ковексного датчика, трансвагинальное — внутриматочным датчиком с частотой 3 МГц. За сутки до предполагаемого абдоминального родоразрешения проводилась ультразвуковая эластография сдвиговой волны нижнего сегмента матки. Исследуемый нижний сегмент в зоне предполагаемого рубца был условно разделен на 10 секторов, изучались коэффициенты жесткости в 10 точках предполагаемой зоны рубца и околорубцовой зоны в нижнем сегменте матки.

Все пациентки были родоразрешены путем операции КС с иссечением тканей рубца и их гистологическим исследованием с оценкой полноценности или неполноценности рубца и основных макро и микроскопических маркеров неполноценности [25]. Полученную интраоперационно иссеченную ткань отправили на гистологическое исследование. В его составе было проведение световой (обзорной) микроскопии ткани рубцов, полученных во время КС. Иссеченную рубцовую ткань для гистологического анализа фиксировали

¹ Патент № 2818833 С1 Российская Федерация, СПК А61В 8/08 (2024.01). Способ оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения в сроке доношенной беременности: № 2023111101 : заявл. 28.04.2023 : опубл. 06.05.2024 / Мальгина Г.Б., Нестеров В.Ф., Косовцова Н.В. ; заявитель ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. 7 с. URL: <https://clck.ru/QCKEh> (дата обращения: 17.02.2026).

в 10 % нейтральном формалине, затем заливали парафином, делали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполняли на микроскопе Leica DM 2500 (Leica Microsystems, Германия).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с использованием статистического пакета программ Microsoft Excel 2010 г. (Microsoft Corporation, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM, США). Объем выборки пациенток определялся по номограмме (Altman D. G., 1990)¹. Проверка гипотезы о нормальном распределении выборки проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка в соответствии с регламентом программы SPSS Statistics версии 22.0 (Microsoft Corporation, США).

Проверка равенства дисперсий была осуществлена с использованием F-критерия в программе SPSS Statistics версии 22.0, что является частью процедуры тестирования гипотезы о различиях средних значений.

Данные представлены в форме среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), если распределение исследуемых данных отличалось от нормального: для независимых выборок использовался U-критерий Манна — Уитни, для зависимых выборок — критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 1-й и 3-й квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q1 & Q3) [Q1; Q3].

Значения для качественных категориальных переменных указаны в виде числа субъектов (*n*) и процента (%). Сравнение частот для качественных признаков проводилось путем анализа четырехпольных таблиц с использованием критерия χ^2 .

Для отражения величины эффекта использовалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Если ДИ не включает 1, т. е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Относительный риск (ОР) с 95 % ДИ был рассчитан для оценки вероятности развития наступления определенного события у лиц основной группы, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к группе сравнения. Если частота исхода превышала 10 % для сравнения групп по номинальным признакам, то выбран ОР, если частота исхода не превышала 10 % для сравнения групп по номинальным признакам, выбрано ОШ с ДИ 95 %.

Оценка зависимости вариации результативного признака от вариации признака-фактора проведена с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($|r| \leq 0,25$ — слабая корреляция; $0,25 < |r| < 0,75$ — умеренная корреляция; $|r| \geq 0,75$ — сильная корреляция). Статистически значимыми считали различия признаков в группах при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 1) обращает внимание следующее: пациентки основной группы чаще прерывали беременность путем медицинского аборта, несколько чаще у этих женщин наблюдались и самопроизвольные выкидыши, из-за чего имела тенденция к более высокому паритету — так у 10 % этих пациенток беременность по счету была уже шестая. При этом по паритету родов статистически значимых отличий не выявлено, также как и по особенностям гинекологического анамнеза.

¹ Altman D. G. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC, 1990. P. 624. URL: <https://clck.su/JYPXh> (date of accessed: 17.07.2026)

Таблица 1

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток сравниваемых групп

Параметры анамнеза	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс	%	абс	%	
Паритет беременности					
2-я	19	31,7	17	41,5	0,31
3-я	21	35	17	41,5	0,51
4-я	7	11,7	6	14,6	0,66
5-я	7	11,7	1	2,4	0,092
6-я и более	6	10	0	0	0,037
Паритет родов					
2-е	48	80	33	80,5	0,95
3-и	6	10	7	17,1	0,3
4-е	6	10	1	2,4	0,14
Аборт в анамнезе					
1	21	35	4	9,8	0,004
2 и более	9	15	1	2,4	0,038
Самопроизвольный выкидыш/неразвивающаяся беременность в анамнезе					
1	14	23,3	9	21,9	0,87
2	6	10	3	7,3	0,64
3 и более	1	1,7	0	0	0,4
Внематочная беременность в анамнезе	1	1,7	1	2,4	0,78
Эндометрит после родов в анамнезе	2	3,3	1	2,4	0,79
эндометриоз	4	6,7	1	2,4	0,34
Хр. цервицит	9	15	8	19,5	0,55
Хр. эндометрит	2	3,3	1	2,4	0,79
Спаечный процесс в обл. малого таза	16	26,7	12	29,3	0,78
Бесплодие в анамнезе	7	11,7	9	21,9	0,17
Апоплексия яичника в анамнезе	1	1,7	2	4,9	0,35
Воспалительный процесс в области придатков	0	0	1	2,4	0,23

Особенности соматического анамнеза пациенток сравниваемых групп: патология щитовидной железы наблюдалась в основной группе у 9/60 (15 %) пациенток, в группе сравнения почти в два раза чаще — у 11/41 (26,8 %). Однако эта патология проявлялась в основном гипотиреозом, компенсированным медикаментозно. Сердечно-сосудистые заболевания были выявлены у каждой четвертой — в основной группе у 15/60 (25,0 %, в группе сравнения у 10/41 (24,9 %)) пациенток. В основном это была хроническая артериальная гипертензия. Патология желудочно-кишечного тракта в основной группе выявлена у 14/60 (23,3 %), в группе сравнения у 7/41 (17,1 %). Патология мочевыделительной системы в основной группе у 14/60 (23,3 %), в группе сравнения у 8/41 (19,5 %). Миопия как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдалась у каждой четвертой (25,0 % и 26,8 % соответственно).

У одной пациентки основной группы выявлены гепатит В и В20, в группе сравнения таковых не было. Все экстрагенитальные заболевания на момент вынашивания этой беременности были в стадии компенсации. Статистически значимые различия между пациентками сравниваемых групп получены только при наличии ожирения: в группе сравнения ожирение встречалось только у 7 из 41 пациентки (17,1 %), а в основной группе более чем в два раза чаще — у 22 из 60 пациенток, что составило 36,7 % ($p = 0,033$).

Как видно из таблицы 2, большинство пациенток основной группы и группы сравнения запланировало эту беременность, спустя значительный промежуток времени после предыдущего абдоминального родоразрешения — 10 лет и более. По техническим особенностям проведения предыдущей операции статистически значимых различий не получено — как в плане наложения швов на матку, так и по средней величине кровопотери при предыдущем абдоминальном родоразрешении значимых различий не было.

Превалирующим показанием к предыдущей операции как в основной группе, так и в группе сравнения были аномалии родовой деятельности и дистресс плода, что свидетельствует об экстренном характере абдоминальных родов. Плановый характер отмечен в 28,3 % у пациенток основной группы и 22,0 % в группе сравнения. В послеродовом периоде статистически значимых отличий у пациенток сравниваемых групп не получено. Таким образом, группы исходно можно считать сравнимыми по большинству анамнестических параметров.

Таблица 2

**Особенности предыдущего родоразрешения путем кесарева сечения
у пациенток сравниваемых групп**

Параметры анамнеза	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс.	%	абс.	%	
Интергенетический интервал					
До 1 года	1	1,7	5	12,2	0,028
2 года	7	11,7	5	12,2	0,93
3–5 лет	8	13,3	4	9,8	0,59
5–10 лет	17	28,3	6	14,6	0,11
10 и более лет	28	46,7	21	51,2	0,65
Технические особенности предыдущего кесарева сечения					
Доступ по Пфанненштилю	50	83,3	25	61,0	0,012
По Джоэл-Кохену	10	16,7	16	39,0	0,012
1 ряд швов на матку	19	31,7	14	34,1	0,79
2 рядный шов на матку	37	56,0	27	65,8	0,67
Нет сведений об ушивании матки	5	8,3			0,06
Перитонизация проведена	41	68,3	25	61,0	0,45
Кровопотеря при предыдущем КС	519,9 (166,0)		579,1 (343,08)		0,15

Окончание табл. 2

Параметры анамнеза	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс.	%	абс.	%	
Показания к предыдущему кесареву сечению					
Аномалии родовой деятельности	21	35,0	12	29,2	0,55
преэклампсия	4	6,7	5	12,2	0,34
Дистресс плода	12	20,0	11	26,8	0,42
Тазовое предлежание	6	10	2	4,9	0,35
Плановое КС по сочет показаниям	11	18,3	5	12,2	0,47
ПОНРП	2	3,3	2	4,9	0,69
Нет четких сведений о показаниях	5	8,3	4	9,8	0,81
Плановость/экстренность предыдущего КС					
Плановое	17	28,3	9	22,0	0,47
Экстренное	43	71,7	32	78,0	0,47
Особенности послеоперационного периода после предыдущего КС					
кровотечение	3	5,0	0	0	0,15
лохиометра	8	13,3	3	7,3	0,34
лейкоцитоз	5	8,3	3	7,3	0,85
анемия	12	20,0	13	31,7	0,18
эндометрит	2	3,3	1	2,4	0,8

Примечание: ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Как видно из таблицы 3, преобладающим по рейтингу осложнением этой беременности у пациенток с рубцом на матке и нарушениями углеводного обмена явилась угроза прерывания беременности — у пациенток основной группы она регистрировалась почти в два раза чаще, чем в группе сравнения: в 46,7 % и 26,8 % соответственно. Нарушения углеводного обмена и наличие скомпрометированной вследствие рубца матки спровоцировало нарушения маточно-плацентарного кровообращения в 8,3 %, у нормогликемичных пациенток в три раза реже — 2,4 %. Маловодие у пациенток с ГСД и рубцом на матке выявлялось почти в три раза реже, чем у нормогликемичных. При этом анемия, наоборот, выявлялась чаще у пациенток группы сравнения: соответственно в 48,8 % против 31,7 % без статистически значимых различий.

По данным УЗИ толщина нижнего сегмента в области рубца у всех женщин с ГСД не превышала 3 мм, доля пациенток с толщиной рубца менее 2,5 мм в основной группе и группе сравнения примерно одинакова. Такие параметры зарегистрированы примерно у каждой пятой пациентки (18,3 % и 19,5 % соответственно). У пациенток основной группы статистически значимо чаще отмечались гиперэхогенные очаги в области рубца и участки сосудистой трансформации нижнего сегмента. В группе пациенток без нарушений углеводного обмена статистически значимо чаще встречались рубцы с толщиной 3 и более мм.

При определении индекса жесткости ткани (*англ.* stiffness index, PQ) в 10 точках нижнего сегмента было выявлено, что на большей части площади рубца и околорубцовой зоны в нижнем сегменте (точки 1, 2, 4, 6, 8) ткани характеризуются сниженной эластичностью и высоким PQ у пациенток основной группы. Средний показатель PQ тканей нижнего сегмента почти в два превышал этот показатель в основной группе.

Таблица 3

Течение настоящей беременности у пациенток сравниваемых групп

Параметры	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс	%	абс	%	
Осложнения настоящей беременности					
Угроза прерывания беременности	28	46,7	11	26,8	0,045
Токсикоз первой половины беременности	8	13,3	3	7,3	0,34
Анемия	19	31,7	20	48,8	0,08
Многоводие	7	11,7	4	9,8	0,76
Маловодие	8	13,3	2	4,9	0,16
СЗРП	2	3,3	1	2,4	0,79
НМПК	5	8,3	1	2,4	0,22
Крупный плод	9	15	5	12,2	0,69
Особенности состояния рубца на матке при УЗИ					
Толщина рубца менее 2,5 мм	11	18,3	8	19,5	0,88
Толщина рубца от 2,5 до 3 мм	49	81,7	30	73,2	0,31
Толщина рубца более 3 мм	0	0	3	7,3	0,034
Гиперэхогенные очаги	18	30,0	5	12,1	0,04
Грыжевое выпячивание нижнего сегмента	16	26,6	6	14,6	0,15
Сосудистая трансформация нижнего сегмента	14	15,0	3	12,1	0,03
Коэффициент жесткости ткани рубца при эластографии, кПа Ме [Q1; Q3]					
Точка 1	16,5 [14,3; 18,6]		9,3 [7,7; 11,8]		0,02
Точка 2	17,4 [15,2; 19,5]		7,6 [5,8; 9,4]		0,01
Точка 3	18,3 [16,4; 20,1]		17,4 [16,1; 18,7]		0,27
Точка 4	13,4 [11,5; 15,7]		6,5 [5,6; 8,1]		0,03
Точка 5	11,5 [8,9; 13,6]		9,0 [7,7; 10,7]		0,34
Точка 6	16,6 [14,6; 18,6]		7,7 [6,4; 8,7]		0,02
Точка 7	15,7 [13,6; 16,9]		12,7 [10,6;14,3]		0,23
Точка 8	14,0 [12,6; 16,3]		6,8 [6,0;7,9]		0,04
Точка 9	14,7 [11,9; 16,8]		11,5 [9,9; 12,9]		0,19
Точка 10	15,8 [13,2; 17,5]		13,6 [11,9;15,5]		0,18
Средний К жесткости	17,3 [15,7; 18,9]		9,2 [8,3;10,7]		0,03

Примечание: НМПК — нарушение маточно-плацентарного кровообращения; СЗРП — синдром задержки развития плода.

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($r = 0,82$), между повышением показателя PQ тканей предполагаемого рубца и наличия ГСД.

Таблица 4

Особенности настоящего кесарева сечения у пациенток сравниваемых групп

Параметры	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс	%	абс	%	
Особенности родоразрешения					
Плановое КС	38	63,3	32	78,0	0,12
Экстренное КС	22	36,7	9	22,0	0,12
Попытка самостоятельных родов	3	5,0	2	4,9	0,98
Угроза разрыва матки	6	10,0	0	0	0,037
Дистресс плода	4	4,7	0	0	0,09
Незрелая шейка матки	35	58,3	28	68,3	0,31
Преждевременное излитие околоплодных вод	5	8,3	4	9,8	0,81
Гипотонич. кровотечение	1	1,7	0	0	0,41
Кровопотеря (мл)	508,2 (208,0)		474,1 (185,5)		0,2
Сведения о новорожденном					
Масса (г)	3581,2 (41,7)		3383,9 (37,5)		0,008
Длина (см)	51,8 (2,3)		51,7 (3,0)		0,47
Оценка по Апгар (баллы)					
На 1 мин	6,98 (0,84)		7,12 (0,5)		0,18
На 5 мин	7,98 (0,73)		8,12 (0,5)		0,15
Особенности послеродового периода					
Без осложнений	51	85,0	39	95,1	0,11
эндометрит	4	6,7	0	0	0,09
лохиометра	5	8,3	2	4,9	0,5
Всего п/о осложнений	9	15	2	4,9	0,11

Наиболее ответственный этап — планирование метода родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после предыдущего КС. Как видно из таблицы 4, попытка самостоятельных родов в 4,9–5,0 % у этой группы пациенток не увенчалась успехом. Однако как уже было отмечено выше, в выборку не включались пациентки с рубцом на матке, у которых роды закончились через естественные родовые пути, поэтому учтены не все пациентки, которым были запланированы самостоятельные роды. Этот вопрос заслуживает отдельного исследования. При планировании повторного абдоминального родоразрешения оптимальным будет плановый характер операции. Как видно из таблицы 4, у пациенток с нарушениями углеводного обмена доля плановых операций ниже, чем в группе сравнения. При этом у 10,0 % женщин этой группы отмечались признаки наиболее грозного осложнения при родоразрешении — угрозы разрыва матки, чего не было отмечено у пациенток без ГСД (группа сравнения). Однако при родоразрешении в перинатальном центре 3 Б уровня удалось избежать массивных акушерских кровотечений. Наибольшая кровопотеря вследствие

гипотонического кровотечения зарегистрирована только у одной пациентки из группы с нарушениями углеводного обмена. Объем кровопотери составил 1 500 мл. С кровотечением удалось справиться медикаментозными методами. У пациенток группы сравнения наибольший объем кровопотери 920 мл у одной пациентки.

Средняя масса новорожденных в группе пациенток с ГСД была статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения. При этом в 5 случаях из 60 масса новорожденного превышала 4 000 г в основной группе, максимальная масса новорожденного — 4 350 г (в одном случае). В 12 случаях имелась тенденция к формированию крупного плода — новорожденные родились с массой 3 800–4 000 г. Обращает внимание и рождение новорожденных с задержкой развития в трех случаях от пациенток основной группы с массой 2 500 г и менее. В группе сравнения новорожденных с массой более 4 000 г было четыре, максимальная масса 4 170 г, новорожденных с массой 2 500 г и менее в этой группе не было. При этом статистически значимых различий по длине рожденных детей между группами не было. Анализ частоты послеродовых осложнений показал, что у пациенток основной группы осложнения в виде лохиометры и эндометрита встречаются в три раза чаще, чем в группе сравнения, хотя статистически значимых различий не было получено.

Таблица 5

**Состояние рубца на матке по данным протокола операций
и гистологического исследования у женщин сравниваемых групп**

Параметры	Основная группа		Группа сравнения		p
	N = 60		N = 41		
	абс.	%	абс.	%	
Полноценность рубца на матке					
Полноценный	15	25,0	25	61,0	<0,001
Неполноценный	45	75,0	16	39,0	<0,001
Макроскопические признаки неполноценности рубца*					
Истончение справа	12	20,0	9	22,0	0,81
Истончение слева	15	25,0	9	22,0	0,72
Истончение по центру	18	30,0	6	14,6	0,08
Втяжения в области рубца	14	23,3	15	36,5	0,15
Клинико-морфологические варианты неполноценности рубца по данным гистологического исследования (из числа всех неполноценных рубцов по группам) **					
«сосудистый»	14	31,1	3	18,7	0,03
«соединительно-тканый»	15	33,3	7	43,7	0,11
«воспалительный»	16	35,6	6	37,5	0,15

Примечание: * — по данным протокола операции и описания зоны рубца на матке оперирующим хирургом у одной и той же женщины могло присутствовать 2 и более макроскопических признака неполноценности рубца; ** — клинико-морфологические варианты рассчитаны из числа только неполноценных рубцов: в основной группе n = 45, в группе сравнения n = 16.

При анализе таблицы 5 необходимо отметить, что у пациенток с ГСД и рубцом на матке доля неполноценных рубцов выше, чем у пациенток с рубцом на матке без нарушений углеводного обмена. При этом ОР неполноценности рубца на матке у пациенток с ГСД увеличивается и составляет 1,92 при 95 % ДИ [1,276–2,896].

При анализе макроскопических проявлений неполноценности рубца отмечено, что статистически значимо чаще встречаются истончение миометрия по центру зоны рубца у пациенток основной группы, тогда как у пациенток без нарушений углеводного неполноценность рубца чаще проявляется втяжениями в области рубца. Однако статистической значимости по макроскопическим признакам неполноценности рубца между группами не получено.

При сравнительном анализе клинико-морфологических вариантов неполноценности рубцов на матке в исследуемых группах было выявлено статистически значимое преобладание «сосудистого» типа (рис. 1) у пациенток основной группы 14/45 (31,1 %) против 3/16 (18,7 %) $p = 0,03$. Другие варианты неполноценности рубца на матке («соединительно-тканый» (рис. 2) и «воспалительный» (рис. 3)) встречались в обеих группах без статистически значимых различий. Обильная сосудистая сеть в области рубца может свидетельствовать о чрезмерном (патологическом) неоангиогенезе на фоне хронической гипергликемии.

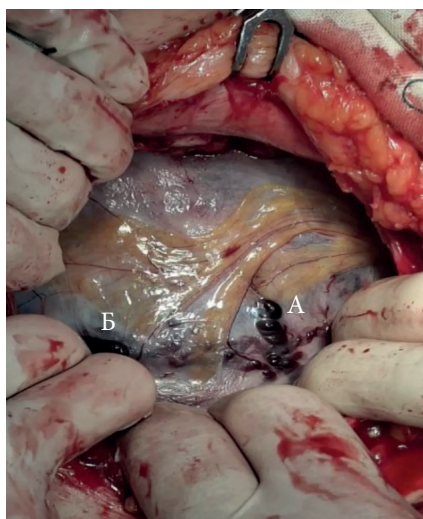


Рис. 1. «Сосудистый» тип неполноценного рубца у пациентки П. основной группы:
А — обильная сосудистая сеть в области рубца; Б — неоднородная область рубца

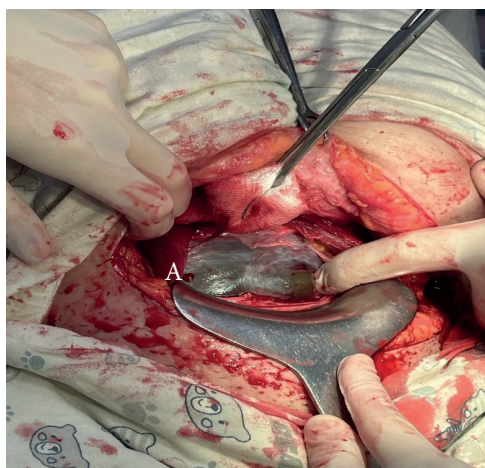


Рис. 2. «Соединительно-тканый» тип неполноценности рубца
у пациентки Р. основной группы: А — расползание рубца

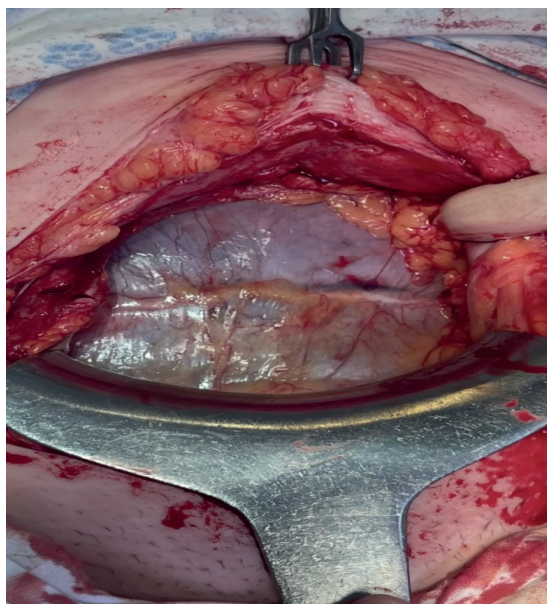


Рис. 3. «Воспалительный» тип неполноценности рубца у пациентки О. основной группы (неравномерная толщина области рубца, с грубым фиброзным тяжем)

Обсуждение

Роль ГСД, как одного из наиболее частых осложнений беременности, в последние десятилетия возрастает. Наличие у пациентки рубца на матке после предшествующего оперативного родоразрешения ухудшает перинатальный прогноз. Безусловно, эти два исходно независимых состояния могут потенцироваться: нарушения углеводного обмена негативно влияют на состояние всех тканей организма, в т. ч. и тканей рубца на матке. Однако детальных исследований особенностей течения беременности и состояния рубца на матке при вынашивании беременности на фоне ГСД в доступной литературе не представлено.

На основании анализа анамнеза пациенток с ГСД и рубцом на матке было установлено, что паритет беременности у этой категории пациенток статистически значимо выше, а паритет родов статистически значимо не отличается от женщин с рубцом на матке без нарушений углеводного обмена. Это связано прежде всего с тем, что пациентки с ГСД до настоящей беременности чаще прерывали беременность путем искусственного аборта. Это, безусловно, способствовало нарушению обменных процессов, поскольку каждое прерывание беременности вызывает резкое изменение гормонального фона, что потенцирует эндокринные нарушения [26]. По основным соматическим патологиям статистически значимых различий между группами нет, однако, доля ожирения у пациенток с ГСД и рубцом на матке статистически значимо выше, чем без ГСД. Известно, что ожирение является предиктором нарушений углеводного обмена, в т. ч. и при беременности [20, 21]. Кроме того, по данным некоторых авторов, ожирение ухудшает процессы репарации тканей, в т. ч. и формирования рубца на матке [27].

При анализе предыдущего абдоминального родоразрешения, технических отличий в плане наложения швов на матку и проведения перитонизации, а также отличий в структуре показаний к абдоминальному родоразрешению, кровопотере, осложнениям после оперативного родоразрешения между группами не получено. При анализе осложнений настоящей беременности установлено, что угроза прерывания беременности у пациенток

с ГСД и рубцом на матке осложняла беременность статистически значимо чаще, чем у пациенток с рубцом на матке без ГСД. По данным некоторых авторов частота угрозы прерывания у женщин с оперированной маткой выше, чем в популяции [28]. При этом шансы угрозы прерывания у пациенток с ГСД и рубцом на матке возрастают: ОШ 2,39 при 95 % ДИ [1,013–5,623]. Угроза прерывания беременности может возникать в связи с низкой эластичностью рубцовой ткани, а также с аномальным прикреплением хориона. Поскольку пациентки с аномальной плацентацией были исключены из исследования, в основе клинической угрозы прерывания у этой категории женщин скорее всего низкая эластичность и низкая растяжимость тканей рубцово измененного нижнего сегмента, что подтвердилось при проведении эластографии сдвиговой волны. При эластографическом исследовании RQ в области рубца во всех исследуемых зонах выше у женщин с нарушениями углеводного обмена, что свидетельствует о наличии в рубце грубоволокнистой соединительной ткани, пониженной растяжимости ткани рубца, что делает рискованными самостоятельные роды у этой группы женщин. Наличие ГСД при рубце на матке увеличивает гистопатические изменения, о чем свидетельствует выявленная нами статистически значимая положительная корреляционная связь между RQ и наличием ГСД. Соответственно, это увеличивает долю неполноценных рубцов на матке, что подтвердило наше исследование: риск неполноценности рубца у женщин с ГСД был почти в два раза выше, чем у пациенток с рубцом на матке без ГСД. Одним из факторов увеличения этого риска является макросомия плода [22, 23]. Нами установлено, что масса новорожденного в группе пациенток с ГСД статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Естественно, более крупный вес новорожденных при повышенной жесткости тканей рубца и плохой их растяжимости у пациенток с исходными нарушениями углеводного обмена повышают риск разрыва матки по рубцу. При анализе клинко-морфологических вариантов неполноценности рубца по данным гистологического исследования значимо чаще подтверждался «сосудистый» вариант: тогда как «соединительно-тканый» и «воспалительный» варианты встречались примерно с одинаковой частотой у пациенток с ГСД и нормогликемических пациенток. Влияние нарушений углеводного обмена на сосудистую стенку известны давно [14–16]. ГСД при этом не является исключением, однако, выраженный неангиогенез в области рубцовых тканей, проявления которого мы определили при гистологическом исследовании, возможно, на первых этапах вынашивания этой беременности является компенсаторно-приспособительной реакцией, но к концу беременности ухудшает состояние окружающих тканей, особенно рубцово-измененного нижнего сегмента. В результате этого рубец на матке у пациенток с ГСД в доле случаев функционально и морфологически неполноценен, что подтвердило наше исследование.

Заключение

Таким образом, вынашивание беременности у пациенток с ГСД при наличии рубца на матке после предыдущего абдоминального родоразрешения несет риски, которые нужно учитывать при медицинском сопровождении такой категории пациенток: риск неполноценности рубца на матке увеличивается в два раза, что ухудшает репродуктивный прогноз. Основные причины неполноценности рубца на матке у пациенток с ГСД связаны с повышенной жесткостью тканей при диабете и изменениями сосудистой стенки, неангиогенезом в условиях характерной для ГСД эндотелиальной дисфункции.

Список источников | References

1. Negmatullaeva MN, Tuksanova DI, Nasyrova ShSh. Modern aspects of gestational diabetes mellitus: Definition, risk factors. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2025;25(2):35–41. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20252502135>.
2. Andreeva EN, Arbatskaya NYu, Arzhanova ON, Bashmakova NV, Borovik NV, Burumkulova FF, et al. Clinical recommendations "Gestational diabetes mellitus" of the Russian ministry of health. Version of the year 2024. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4 (1):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/brh12758>.
3. Petrukin VA, Burumkulova FF, Titiva TV, Golovchenko MA, Kotov YuB. Prevalence of gestational diabetes in the Moscow region: Screening results. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(4):81–84. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PEJTDI>.
4. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990–2014. *BMJ Global Health*. 2021;6(6):e005671. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>.
5. Ushanova FO, Lobanova KG, Perekhodov SN. Gestational diabetes mellitus: Peculiarities of course and pregnancy outcomes in real clinical practice. *Medical Council*. 2021;(7):184–191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-184-191>.
6. Feleke BE, Feleke TE, Adane WG, Kassahun MB, Girma A, Alebachew A, et al. Maternal and newborn effects of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Primary Care Diabetes*. 2022;16(1):89–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.09.007>.
7. Saucedo AM, Macones GA, Cahill AG, Harper LM. Elective induction of labor following prior cesarean delivery. *American Journal of Perinatology*. 2024;41(15):2033–2039. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2310-9817>.
8. Familiari A, Neri C, Caruso A, Airolidi C, Barone-Adesi F, Zanconato G, et al. Vaginal birth after caesarean section: A multicentre study on prognostic factors and feasibility. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; (301):509–515. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05454-0>.
9. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling gestational diabetes: An overview of pathophysiology and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(5):2320. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26052320>.
10. Torres-Torres J, Monroy-Muñoz IE, Perez-Duran J, Solis-Paredes JM, Camacho-Martinez ZA, Baca D, et al. Cellular and molecular pathophysiology of gestational diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11641. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252111641>.
11. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory biomarkers: Role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(6):13442–13473. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160613442>.
12. De Mendonça ELSS, Fragoso MBT, de Oliveira JM, Xavier JA, Goulart MOF, de Oliveira ACM. Gestational diabetes mellitus: The crosslink among inflammation, nitroxidative stress, intestinal microbiota and alternative therapies. *Antioxidants*. 2022;11(1):129. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11010129>.
13. Lekva T, Norwitz ER, Aukrust P, Ueland T. Impact of systemic inflammation on the progression of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(4):26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0715-9>.
14. Jensen LA, Chik CL, Ryan EA. Review of gestational diabetes mellitus effects on vascular structure and function. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016;13(3):170–182. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164115624681>.
15. Bajaj HS, Ye C, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Biomarkers of vascular injury and endothelial dysfunction after recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2018;15(5):449–457. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164118779924>.
16. Zhang Z, Zhang Y, Huang S, Li M, Li L, Qi L, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on the cardiovascular system and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol*. 2025;(16):1474643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1474643>.
17. Budny-Wińska J, Zimmer-Stelmach A, Pomorski M. Impact of selected risk factors on uterine healing after cesarean section in women with single-layer uterine closure: A prospective study using two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2022;31(1):41–48. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/142519>.
18. Doğru Ş, Ezveci H, Akkuş F, Yaman FK, Alp EC, Gezginç KJ. Effects of diabetes mellitus and cervical changes on scar healing after cesarean section. *Journal of Ultrasonography*. 2024;24(99):1–7. DOI: <https://doi.org/10.15557/jou.2024.0035>.
19. Antila-Längsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: A prospective study on risk factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;219(5):458.e1–458.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.004>.

20. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: An overview. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2021;33(6):339–345. DOI: <https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0058>.
21. Poblete JA, Olmos P. Obesity and gestational diabetes in pregnant care and clinical practice. *Current Vascular Pharmacology*. 2021;19(2):154–164. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570161118666200628142353>.
22. Košir Pogačnik R, Krajec M, Batkoska M, Trojner Bregar A. Gestational diabetes and fetal macrosomia: A dissenting opinion. *Journal of Perinatal Medicine*. 2025;54(1):129–138. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2025-0247>.
23. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2022;377: e067946. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
24. Nesterov VF, Malgina GB, Kosovtsova NV. Efficacy of shear wave elastography in assessing uterine scar after cesarean section. *Practical medicine*. 2024;22(6):54–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/72-1757-2024-6-54-60>.
25. Nesterov VF, Malgina GB, Dyakova MM, Grishkina AA. Clinical and morphological variants of insufficient uterine scar after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2025;(10):62–72. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.197>.
26. Zhao Y, Zhao Y, Fan K, Jin L. Association of history of spontaneous or induced abortion with subsequent risk of gestational diabetes. *JAMA Network Open's Journal*. 2022;5(3):e220944. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0944>.
27. Tikhonova N, Milovanov AP, Aleksankina VV, Kulikov IA, Fokina TV, Aleksankin AP, et al. Adipocytes in the uterine wall during experimental healing and in cesarean scars during pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24 (20):15255. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242015255>.
28. Bychkov IV, Shamarin SV, Bychkov VI. Threat of termination in the early stages of pregnancy in women with a scar on the uterus. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2011;(5):75–77. URL: <https://clck.su/WSscW> (date of access: 19.05.2026).

Информация об авторах

Галина Борисовна Мальгина — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник научного отделения антенатальной охраны плода, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: galinamalgina@mail.ru

ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Виталий Федорович Нестеров ✉ — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения антенатальной охраны плода, заведующий операционно-родовым отделением, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr.nesterov2014@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5532-6587>

Наталья Викторовна Путилова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением антенатальной охраны плода, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: putilova-1959@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-5093>

Information about the authors

Galina B. Malgina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Physician of the Russia, Scientific Secretary, Leading Researcher of the Scientific Department of Antenatal Fetal Care, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: galinamalgina@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Vitaly F. Nesterov ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Scientific Department of Antenatal Fetal Care, Head of the Surgical and Maternity Department, Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dr.nesterov2014@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5532-6587>

Natalya V. Putilova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Scientific Department of Antenatal Fetal Care, Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: putilova-1959@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-5093>

Рукопись получена: 9 июня 2026. Одобрена после рецензирования: 6 августа 2026. Принята к публикации: 6 августа 2026.

Received: 9 June 2026. Revised: 6 August 2026. Accepted: 5 August 2026.

УДК 612.67;57.085.1

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.108>

<https://elibrary.ru/DOEYBN>



Fucoxanthin as a Geroprotector: Experimental Data on Mice

Aleksej I. Kapralov¹, Irina Yu. Maklakova¹✉, Dmitrij Yu. Grebnev¹,
Vladimir V. Bazarnyj¹, Svetlana I. Krivenko²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

✉ Makliu@mail.ru

Abstract

Introduction. The search for compounds capable of modulating key mechanisms of aging remains one of the pressing challenges of modern medicine. Fucoxanthin, a carotenoid derived from brown algae, possesses antioxidant and anti-inflammatory properties; however, its effects on complex biomarkers of aging in mammals remain insufficiently studied.

Objective is to comprehensively evaluate the effects of long-term oral administration of fucoxanthin on biomarkers of aging, including pro-inflammatory cytokines, advanced glycation end products, and metabolic parameters in aging mice.

Materials and methods. The study included 30 male ICR/CD1 mice divided into three groups: 1) mature controls (10 months), 2) aged controls (18 months), and 3) aged mice receiving fucoxanthin (18 months) at a dose of 20 mg/kg body weight per day for 8 months. Serum levels of IL-6, TNF- α , MCP-1, and AGEs, as well as biochemical parameters, were assessed.

Results. In aged control mice, all measured markers were significantly higher than in mature controls. Fucoxanthin administration contributed to a reduction in IL-6, TNF- α , MCP-1, and AGEs levels, along with an improvement in the metabolic profile (decreased glucose, triglycerides, ALT and AST activities, and increased HDL cholesterol and albumin).

Conclusion. The obtained results demonstrate a comprehensive geroprotective effect of fucoxanthin, reflected in suppression of the senescence-associated secretory phenotype, reduction of carbonyl stress, and improvement of metabolic status. These findings support the potential of fucoxanthin as a promising geroprotector for further research in the prevention of age-associated diseases.

Keywords: aging, fucoxanthin, geroprotector, advanced glycation end products (AGEs), senescence-associated secretory phenotype (SASP), age-associated aging

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. Dmitrij Yu. Grebnev, Vladimir V. Bazarnyj, are members of the editorial board of the *Ural Medical Journal*; Irina Yu. Maklakova is member of the editorial council of the *Ural Medical Journal*; they did not participate in the review of the material or the decision to publish it. The remaining authors declare no obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 9, December 22, 2023). All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

For citation: Kapralov AI, Maklakova IY, Grebnev DY, Bazarnyj VV, Krivenko SI. Fucoxanthin as a geroprotector: experimental data on mice. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):108–120. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.108>. EDN: <https://elibrary.ru/DOEYBN>.

Фукоксантин как геропротектор: данные эксперимента на мышах

Алексей Игоревич Капралов¹, Ирина Юрьевна Маклакова^{1✉},
Дмитрий Юрьевич Гребнев¹, Владимир Викторович Базарный¹,
Светлана Ивановна Кривенко²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

✉ Makliu@mail.ru

Аннотация

Введение. Поиск соединений, способных модулировать ключевые механизмы старения, остается одной из актуальных задач современной медицины. Фукоксантин — каротиноид бурых водорослей, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, однако его влияние на комплексные биомаркеры старения у млекопитающих изучено недостаточно.

Цель — провести комплексную оценку влияния длительного перорального приема фукоксантина на провоспалительные цитокины, конечные продукты гликирования и метаболические показатели у стареющих мышей.

Материалы и методы. В исследовании включили 30 самцов мышей линии ICR/CD1, разделенных на группы: 1) зрелые (10 мес.); 2) старые контрольные (18 мес.); 3) старые, получавшие фукоксантин (18 мес.) в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки в течение 8 месяцев. В сыворотке крови определяли уровни ИЛ-6, TNF-α, MCP-1 и КПП, а также биохимические показатели.

Результаты. У старых контрольных мышей все исследуемые маркеры были достоверно выше, чем у зрелых. Прием фукоксантина способствовал снижению концентрации ИЛ-6, TNF-α и MCP-1 и КПП, улучшению метаболического профиля (снижение глюкозы, триглицеридов, активности АЛТ и АСТ, повышение ЛПВП и альбумина).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о комплексном геропротекторном действии фукоксантина, проявляющемся в подавлении SASP-фенотипа, снижении карбонильного стресса и улучшении метаболического статуса. Полученные данные позволяют рассматривать фукоксантин в качестве перспективного геропротектора для дальнейших исследований в области профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: старение, фукоксантин, геропротектор, конечные продукты гликирования (КПП), SASP (секреторный фенотип, ассоциированный со старением), возраст-ассоциированное старение

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Д. Ю. Гребнев, В. В. Базарный — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; И. Ю. Маклакова — член редакционного совета «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 декабря 2023 г.) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Фукоксантин как геропротектор: данные эксперимента на мышах / А. И. Капралов, И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 108–120. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.108>. EDN: <https://elibrary.ru/DOEYBN>.

© Kapralov A. I., Maklakova I. Yu., Grebnev D. Yu., Bazarnyj V. V., Krivenko S. I.

© Капралов А. И., Маклакова И. Ю., Гребнев Д. Ю., Базарный В. В., Кривенко С. И.

List of abbreviations

AGEs — advanced glycation end products

ANOVA — analysis of variance

NF- κ B — nuclear factor kappa B

SASP — senescence-associated secretory phenotype

IL-6 — interleukin 6

TNF- α — tumor necrosis factor α

MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1

HDL — high density lipoprotein

ALT — alanine aminotransferase

AST — aspartate aminotransferase

ICR/CD1 — outbred mouse strain, originally derived from the Institute of Cancer Research; also known as CD-1

M — mean

SD — standard deviation

Relevance

In the modern world, there is a steady increase in average life expectancy, driven by advancements in medicine and improvements in socio-economic conditions [1]. However, this demographic trend is accompanied by a growing proportion of elderly individuals in the population and a rising incidence of age-related diseases, which leads to a significant decline in quality of life and an increased burden on healthcare systems [2, 3].

Aging is a multifaceted biological phenomenon manifested by a progressive decline in physiological functions across various levels of organization of the living organism [2]. According to current concepts, this process is driven by a combination of key molecular and cellular mechanisms: genomic instability, telomere shortening, epigenetic alterations, proteostasis impairment, mitochondrial dysfunction, reduction of the regenerative potential of stem cells, and alterations in intercellular interactions [4]. The integration of these disturbances results in the establishment of a systemic inflammatory background and the development of age-associated pathologies.

The formation and accumulation of advanced glycation end products (AGEs) play a significant role in the pathogenesis of aging [5]. These compounds are generated via nonenzymatic reactions between reducing sugars and proteins or lipids [6, 7]. AGE accumulation impairs protein function, exacerbates oxidative stress, and activates proinflammatory signaling pathways, particularly the nuclear factor kappaB (NF- κ B) pathway [8]. Elevated AGE levels are associated with a wide spectrum of disorders, including diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and neurodegenerative conditions, positioning AGEs as key biomarkers of aging [7, 8].

Another critical contributor is the senescence-associated secretory phenotype (SASP) [9]. SASP is characterized by the secretion of proinflammatory cytokines (e.g., interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α)), chemokines (e.g., monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1)), proteases, and growth factors from senescent cells. This phenotype not only exerts local tissue damage but also facilitates the paracrine spread of senescence to neighboring cells, diminishes the regenerative capacity of stem cells, and sustains a state of chronic systemic inflammation (inflammaging), thereby promoting the development of age-related diseases [10, 11]. Clinically, these molecular disturbances manifest as characteristic metabolic shifts, which also serve as important indicators of aging. These include impaired glucose tolerance, dyslipidemia (elevated triglycerides and reduced levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol), as well as diminished hepatic

synthetic function, reflected by decreased serum albumin levels [12]. Thus, a comprehensive assessment of aging requires investigation of both specific cellular markers (SASP, AGEs) and conventional biochemical parameters that reflect overall organismal function.

Consequently, the search for compounds capable of modulating key aging mechanisms — particularly by reducing AGE levels and suppressing SASP — represents an urgent challenge in modern gerontology. A promising candidate among such compounds is fucoxanthin, a carotenoid derived from brown algae [13, 14]. Its unique molecular structure, featuring an allene bond and a conjugated doublebond system, confers potent antioxidant activity [15, 16]. Studies have shown that fucoxanthin can neutralize reactive oxygen species, activate endogenous antioxidant defense systems, improve mitochondrial function, and beneficially influence metabolism by enhancing insulin sensitivity and normalizing lipid metabolism [16, 17]. Additionally, evidence suggests it possesses antiinflammatory and neuroprotective properties [18, 19].

Experimental data from model organisms, such as *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*, indicate that fucoxanthin can extend lifespan [20, 21]. However, its effects on comprehensive molecular markers of aging in mammals — including SASP and AGE profiles, as well as key biochemical indicators of aging — remain insufficiently explored.

The aim of this study was to comprehensively evaluate the effect of prolonged oral administration of fucoxanthin on key aging biomarkers — levels of proinflammatory SASP cytokines (IL-6, TNF- α , MCP-1), concentration of AGEs, and a panel of metabolic parameters (glucose, lipid profile, albumin) in the blood serum of aging mice.

Material and methods

Research Design and Animal Husbandry Conditions

The study was conducted on 30 outbred male mice outbred strain, originally derived from the Institute of Cancer Research, commercially known as CD-1 (ICR/CD1). All animal procedures were performed in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123) and the Good Laboratory Practice rules (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated April 1, 2016). Animals were housed in the vivarium of the Ural State Medical University under controlled conditions: temperature (22 ± 2) °C, relative humidity 50–60 %, and a 12-h light/dark cycle (light from 08:00 to 20:00). Mice had free access to standard laboratory chow and water. The mean body weight at the beginning of the experiment was (32.1 ± 1.8) g. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Ural State Medical University (Protocol No. 9, December 22, 2023).

To evaluate the effect of fucoxanthin on aging biomarkers, mice were randomly divided into three groups ($n = 10$ per group):

- 1) Mature group: 10-month-old mice that did not receive fucoxanthin. This group served to establish baseline biomarker levels before the development of pronounced age-related changes;
- 2) Old control group: 18-month-old mice that did not receive fucoxanthin. This group represented the natural aging control;
- 3) Fucoxanthin-treated group: 18-month-old mice that received fucoxanthin orally via drinking water at a concentration of 0.0018 % for 8 months, starting at 10 months of age.

Fucoxanthin (transisomer, ≥ 95 % purity; TargetMol, USA) was dissolved in drinking water and provided ad libitum in lightprotected bottles. The solution was freshly prepared every 24 h.

Control and mature groups received plain drinking water under identical conditions. Eight months after the initiation of treatment (when experimental and control groups reached 18 months of age), mice were euthanized for sample collection. Mice from the mature group were euthanized at the study start (10 months of age) to obtain reference values. All euthanasia procedures followed the approved ethical protocol after a 5h fasting period to standardize metabolic state.

Biochemical and Immunoassay Analyses

Following blood collection via cardiac puncture under general anesthesia, serum was prepared, aliquoted, and stored at -80°C without undergoing repeated freezethaw cycles prior to analysis.

Serum levels of IL6, TNF- α and MCP1 were quantified using commercial enzymelinked immunosorbent assay kits (SEA079Mu for IL6, SEA133Mu for TNF- α , and SEA087Mu for MCP1; CloudClone Corp., USA) according to the manufacturer's instructions.

The concentration of AGEs in serum was measured using an enzymelinked immunosorbent assay kit (Protein Antibodies, Russia) following the manufacturer's protocol. AGE concentrations were calculated from a calibration curve generated using serial dilutions of the supplied standard. All samples were analyzed in duplicate.

Concentrations of glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, albumin, and bilirubin, as well as the activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), were determined on an automatic biochemical analyzer ChemWell 2910 (Awareness Technology, Inc., USA). Standard enzymatic colorimetric methods with commercial reagent kits were employed: glucose by the glucose oxidase method; triglycerides by an enzymatic colorimetric assay using lipase, glycerol kinase, and peroxidase; total cholesterol and HDL cholesterol by enzymatic methods with cholesterol esterase and cholesterol oxidase (HDL was measured after precipitation of other lipoproteins). ALT and AST activities were determined kinetically according to IFCC recommended methods. Albumin concentration was assessed using the bromocresol green method, and total bilirubin was measured by the diazo reaction. All assays were performed in accordance with the manufacturers' protocols. Prior to each measurement series, the analyzer was calibrated using certified calibrators. Quality control was performed using commercial control sera with normal and pathological reference values.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism (version 10.3.0) software. The normality of distribution for quantitative variables was assessed with the Shapiro–Wilk test ($p > 0.05$ was considered consistent with a normal distribution). Since all variables met the assumption of normality, data are presented as mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$). Comparisons between two groups were performed using Student's t-test (with Welch's correction applied when variances were unequal). The Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Analysis of blood serum from experimental animals revealed a significant agedependent increase in concentrations of key SASP markers, consistent with the established model of ageassociated chronic inflammation (inflammaging) [22]. In old control mice (18 months), levels of the proinflammatory cytokines IL6, TNF- α , and MCP1 were significantly higher than in mature animals (10 months) ($p < 0.001$), indicating agedependent activation of the SASP and the development of lowgrade systemic inflammation.

Prolonged oral administration of fucoxanthin for 8 months exerted a pronounced modulatory effect on the SASP profile, demonstrating clear antiinflammatory activity. Compared to the

old control group, old mice treated with fucoxanthin showed statistically significant reductions in serum levels of IL6 by 13.5 % ($p = 0.0011$), TNF α by 13.5 % ($p = 0.0017$), and MCP1 by 15.1 % ($p = 0.0011$) (Table 1).

Table 1

Serum SASP levels in mature mice, aged control mice, and aged mice treated with fucoxanthin

Parameter	Reference group (mature mice)	Control group (aged, without fucoxanthin)	Experimental group (aged, with fucoxanthin)	Significance
	M ± SD			
IL-6, pg/μL	63.58±9.50	209.47±18.84	181.09±13.45	$p_1 = 0.0011$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$
TNF-α, pg/μL	425.64±32.95	1132.77±96.48	979.99±88.40	$p_1 = 0.0017$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$
MCP-1, pg/μL	322.22±31.37	793.09±61.36	689.21±58.41	$p_1 = 0.0011$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$

Note: p_1 — between the experimental group and the control group; p_2 — between the experimental group and the reference group; p_3 — between the reference group and the control group.

Despite this reduction, cytokine levels in fucoxanthintreated old animals remained statistically significantly higher than in mature mice (Fig. 1). Nevertheless, the observed changes demonstrate the ability of fucoxanthin to effectively suppress the proinflammatory component of cellular senescence by modulating the SASP phenotype. This effect confirms the geroprotective and anti-inflammatory properties of fucoxanthin and aligns with existing data on its capacity to inhibit key proinflammatory signaling pathways such as NF- κ B [23].

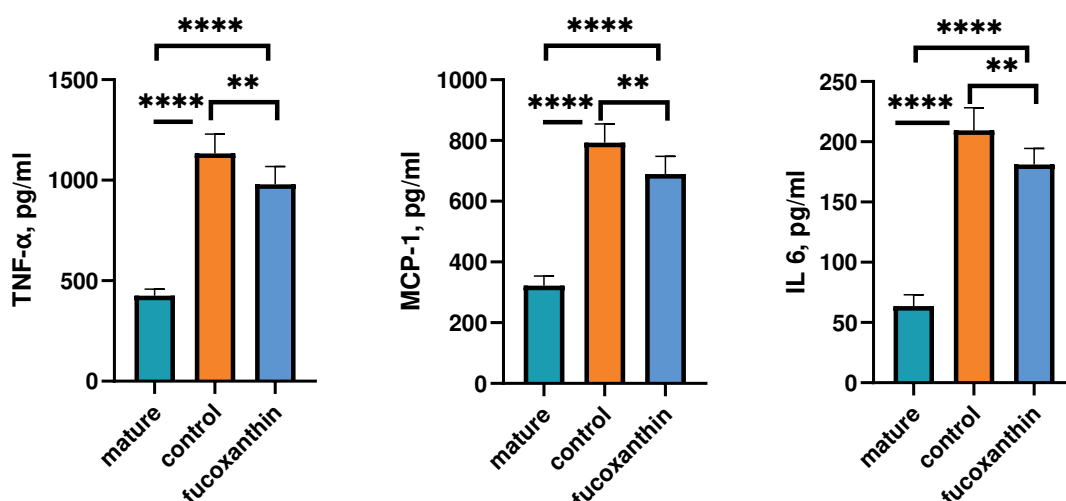


Fig. 1. Serum concentrations of SASP-associated cytokines in experimental groups.

Levels of TNF- α , MCP-1 and IL-6 are shown for mature mice (10 months), old control mice (18 months), and old mice treated with fucoxanthin (0.0018 % in drinking water for 8 months). Data are expressed as M $\pm$ SD. Statistical significance was assessed with one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test; ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$

In addition to modulating the SASP phenotype, the study demonstrated that fucoxanthin significantly reduces the accumulation of AGEs, key mediators of carbonyl stress and age-associated tissue dysfunction. Statistical analysis showed that serum AGE concentration was 14.9 % lower ($p = 0.0109$) in old mice treated with fucoxanthin compared to age-matched controls. The AGE level in old control mice was significantly higher than in mature mice, confirming an age-dependent accumulation of these modified proteins. Although AGE concentration remained elevated relative to young animals in the fucoxanthin-treated group, it approached levels observed in the mature group, indicating a partial correction of age-related accumulation (Table 2, Fig. 2).

Table 2

Serum AGEs levels in mature, aged control, and aged fucoxanthin-treated mice

Group	AGEs level ($\mu\text{g/mL}$), $M \pm SD$
Reference group (mature mice)	26.96 ± 2.84
Control group (aged, without fucoxanthin)	52.43 ± 5.90
Experimental group (aged, with fucoxanthin)	45.62 ± 4.75
Significance	$p_1 = 0.0109$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$

Note: p_1 — between the experimental group and the control group; p_2 — between the experimental group and the reference group; p_3 — between the reference group and the control group.

Given the established role of AGEs in the pathogenesis of age-related tissue dysfunction [5, 7], our findings suggest that fucoxanthin exhibits anti-glycation activity. This effect may be mediated through direct inhibition of non-enzymatic protein glycation, enhanced clearance of existing AGEs via activation of proteolytic systems (e. g., proteasomal degradation), or both [16, 17]. The effect could also be partly attributable to reduced levels of glycation precursors such as glucose and lipid peroxides, consistent with the observed improvement in metabolic profile and antioxidant status reported in this study.

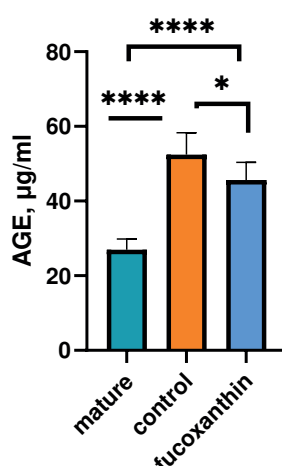


Fig. 2. Effect of fucoxanthin on serum AGEs.

AGE levels were measured in mature mice (10 months), old control mice (18 months), and old mice treated with fucoxanthin. Values represent $M \pm SD$. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA with Bonferroni's multiple comparison test. Asterisks indicate significant differences between the indicated groups: $*p < 0.025$, $****p < 0.0001$

To comprehensively assess the effect of fucoxanthin on metabolic status during aging, we analyzed biochemical parameters in serum. Statistical analysis revealed significant differences between the control group and the fucoxanthintreated group.

Old mice receiving fucoxanthin showed significantly lower plasma concentrations of triglycerides and glucose compared to control animals. Concurrently, their highdensity lipoprotein (HDL) levels were elevated. No statistically significant differences were observed in total cholesterol or bilirubin between the control and fucoxanthintreated groups.

Fucoxanthin supplementation was also associated with improved liver function. In treated animals, serum activities of the hepatic transaminases AST and ALT were significantly lower than in controls, while serum albumin concentration was higher (Table 3, Fig. 3).

Table 3

Serum biochemical parameters in mature mice, aged control mice, and aged mice treated with fucoxanthin

Parameter	Reference group (mature mice)	Control group (aged, without fucoxanthin)	Experimental group (aged, with fucoxanthin)	Significance
	M±SD			
Albumin, g/L	30.84±2.48	23.78±2.14	29.24±2.33	$p_1 = 0.0090$ $p_2 = 0.0012$ $p_3 < 0.0001$
Glucose, mmol/L	6.19±0.55	8.87±0.98	7.77±0.88	$p_1 = 0.0165$ $p_2 = 0.0001$ $p_3 < 0.0001$
Total bilirubin, μmol/L	9.79±1.20	11.15±1.32	10.61±1.23	$p_1 = 0.3183$ $p_2 = 0.1161$ $p_3 = 0.0264$
Total cholesterol, mmol/L	2.10±0.32	2.47±0.14	2.40±0.15	$p_1 = 0.1535$ $p_2 = 0.0436$ $p_3 = 0.0021$
HDL, mmol/L	2.16±0.19	1.70±0.14	1.93±0.19	$p_1 = 0.0131$ $p_2 = 0.0091$ $p_3 < 0.0001$
Triglycerides, mmol/L	0.81±0.13	1.19±0.09	1.04±0.09	$p_1 = 0.0017$ $p_2 = 0.0004$ $p_3 < 0.0001$
AST, U/L	76.20±6.99	107.50±9.77	93.10±7.09	$p_1 = 0.0014$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$
ALT, U/L	64.40±5.21	82.90±7.29	73.50±6.20	$p_1 = 0.0061$ $p_2 = 0.0028$ $p_3 < 0.0001$

Note: p_1 — between the experimental group and the control group; p_2 — between the experimental group and the reference group; p_3 — between the reference group and the control group.

The findings demonstrate that prolonged fucoxanthin administration leads to a comprehensive improvement in key metabolic parameters associated with aging, including normalization of the lipid profile, enhanced glucose metabolism, and restoration of liver functional activity.

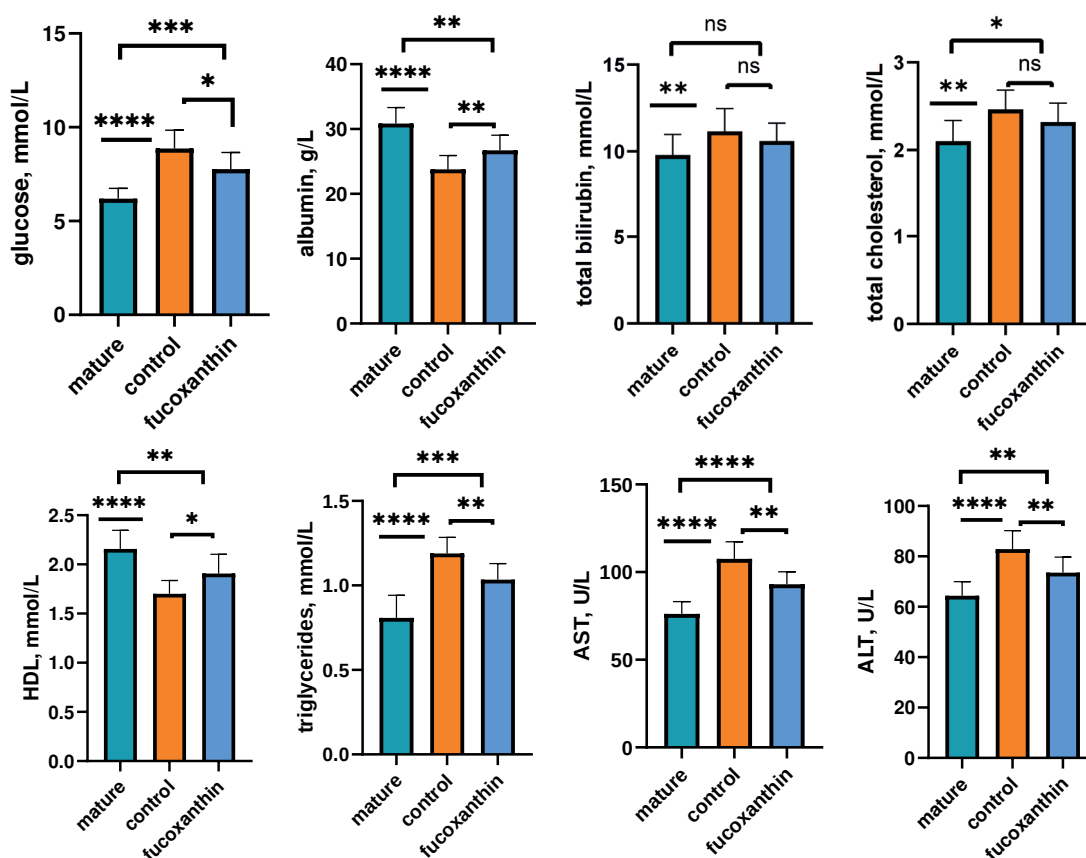


Fig. 3. Effects of fucoxanthin on metabolic and liver function biomarkers in aging mice.

Serum concentrations of glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, albumin, and bilirubin, and the activities of ALT and AST were measured in mature mice (10 months), old control mice (18 months), and old mice treated with fucoxanthin.

Values represent $M \pm SD$. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA with Bonferroni's post hoc test. Asterisks denote significant differences between indicated groups: * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

Discussion

The results of this study demonstrate the multifaceted geroprotective effect of fucoxanthin, which manifests at both molecular and systemic metabolic levels.

The data indicate that fucoxanthin effectively modulates the pro-inflammatory state associated with aging. The observed reduction in key SASP markers — IL-6, TNF- α , and MCP-1 — in fucoxanthin-treated animals is consistent with the known anti-inflammatory properties of other geroprotectors, including senolytics such as dasatinib and quercetin [24]. This suggests that fucoxanthin can influence fundamental mechanisms of cellular senescence, although the partial persistence of elevated cytokine levels relative to young animals indicates a limited, rather than complete, reversal of age-associated chronic inflammation.

An important aspect of fucoxanthin's geroprotective action is its favorable influence on metabolic homeostasis. The improvement in biochemical parameters — reduced glucose and triglyceride levels, decreased hepatic transaminase activity (AST, ALT), alongside elevated HDL and albumin concentrations — points to a beneficial effect on carbohydrate and lipid metabolism, as well as liver function. The normalization of these typically agedisrupted parameters parallels the met-

abolic effects of established geroprotectors such as fisetin and quercetin [25, 26] and underscores the potential of fucoxanthin in correcting metabolic disturbances that underlie age-related diseases.

A key finding of this work is the ability of fucoxanthin to inhibit the accumulation of AGEs, central mediators of carbonyl stress. This effect may stem from direct inhibition of glycation reactions via the molecule's antioxidant properties and/or indirect modulation of proteolytic clearance systems for damaged proteins. Given the established role of AGEs in the pathogenesis of diabetes mellitus, cardiovascular disorders, and neurodegenerative diseases [5], the antiglycative property of fucoxanthin opens promising avenues for its use in preventing a broad spectrum of aging-associated pathologies.

Thus, fucoxanthin emerges as a pleiotropic agent capable of simultaneously targeting several key hallmarks of aging: suppression of the SASP phenotype, improvement of the metabolic profile, and reduction of AGE accumulation. This multitarget mode of action favorably distinguishes it from many more narrowly focused geroprotective compounds.

When considering the therapeutic potential of fucoxanthin, however, potential risks associated with systemic modulation of cellular processes — such as possible disturbances in energy metabolism of high-energy tissues — should be taken into account. In this regard, future research aimed at developing strategies for more selective targeting of specific aging-related signaling pathways appears warranted, which could help maximize benefits while minimizing potential adverse effects of geroprotective interventions.

Conclusions

In line with the study objective, we comprehensively evaluated the effects of fucoxanthin on three groups of aging biomarkers: proinflammatory SASP cytokines (IL-6, TNF- α , MCP-1), AGEs, and metabolic parameters (glucose, lipid profile, albumin). This study demonstrates that fucoxanthin possesses considerable geroprotective potential, evident from its multifaceted effects on key molecular and metabolic biomarkers of aging.

Long-term (8-month) oral administration of fucoxanthin significantly reduced serum levels of the proinflammatory SASP cytokines IL6, TNF- α , and MCP1 in aged ICR/CD1 mice, indicating its ability to modulate a fundamental aging mechanism — chronic inflammation. An important finding is the experimental confirmation of fucoxanthin's antiglycation activity, reflected in a statistically significant decrease in serum AGEs compared to old controls. This opens new perspectives for understanding its geroprotective mechanisms, which likely involve mitigation of carbonyl stress.

Furthermore, fucoxanthin exerted a comprehensive beneficial effect on the metabolic status of aging animals, including normalization of the lipid profile (reduced triglycerides and elevated HDL cholesterol), improved glucose metabolism (lower blood glucose), and restored liver function (reduced activities of the cytotoxic markers AST and ALT alongside increased albumin concentration).

Collectively, the simultaneous suppression of the SASP phenotype, reduction in AGE accumulation, and improvement of metabolic parameters position fucoxanthin as a promising multitarget geroprotector worthy of further preclinical and clinical investigation for the prevention and management of age-related diseases.

References

1. GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: A comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2057–2099. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00550-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00550-6).

2. Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y. Cellular senescence: A key therapeutic target in aging and diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(15):e158450. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI158450>.
3. Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L, et al. The landscape of aging. *Science China Life Sciences*. 2022;65(12):2354–2454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>.
4. Yur'eva EH, Novikova NN, Dlin VV, Vozdvizhenskaya ES. Molecular stress and chronic metabolic disorders. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):12–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22>.
5. Ávila F, Cruz N, González MA, Fuentes E, Wehinger S, Lutz M. Dietary advanced glycation end products (AGEs): A modifiable risk factor in the prevention of chronic diseases associated with aging? *Biochimie*. 2025;235:80–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2025.06.001>.
6. Oshitari T. Advanced Glycation End-Products and Diabetic Neuropathy of the Retina. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2927. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032927>.
7. Pedreanez A, Robalino J, Tene D, Salazar P. Advanced glycation end products of dietary origin and their association with inflammation in diabetes — A minireview. *Endocrine Regulations*. 2024;58(1):57–67. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0007>.
8. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. The development of Maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-Related diseases. *Molecules*. 2020;25(23):5591. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25235591>.
9. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25(12):958–978. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00727-x>.
10. Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:645593. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>.
11. Ohtani N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): Can it be controlled by senolysis? *Inflammation and Regeneration*. 2022;42:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00197-8>.
12. De Oliveira Silva T, Lunardon G, Lino CA, de Almeida Silva A, Zhang S, Irigoyen MCC, et al. Senescent cell depletion alleviates obesity-related metabolic and cardiac disorders. *Molecular Metabolism*. 2025;91:102065. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.102065>.
13. Sayuti NH, Muhammad Nawawi KN, Goon JA, Mokhtar NM, Makpol S, Tan JK. A Review of the Effects of Fucoxanthin on NAFLD. *Nutrients*. 2023;15(8):1954. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15081954>.
14. Lee Y, Hu S, Park YK, Lee JY. Health benefits of carotenoids: A role of carotenoids in the prevention of non-alcoholic fatty liver disease. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2019;24(2):103–113. DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.2.103>.
15. Oliyaei N, Moosavi-Nasab M, Tamaddon AM, Tanideh N. Multiple roles of fucoxanthin and astaxanthin against Alzheimer's disease: Their pharmacological potential and therapeutic insights. *Brain Research Bulletin*. 2023;193:11–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.11.018>.
16. Grebnev DYu, Maklakova IYu, Titova DI, Permyakov NS. Geroprotective properties of fucoxanthin. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):94–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>.
17. Suwanmanee G, Tantrawatpan C, Kheolamai P, Paraoan L, Manochantr S. Fucoxanthin diminishes oxidative stress damage in human placenta-derived mesenchymal stem cells through the PI3K/Akt/Nrf-2 pathway. *Scientific Reports*. 2023;13(1):22974. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49751-5>.
18. Chen SJ, Lin TB, Peng HY, Yang CP, Lee YS, Tseng KW, et al. Cytoprotective potential of fucoxanthin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration and retinal pigment epithelial cell senescence in vivo and in vitro. *Marine Drugs*. 2021;19(2):114. DOI: <https://doi.org/10.3390/md19020114>.
19. Mumu M, Das A, Emran TB, Mitra S, Islam F, Roy A, et al. Fucoxanthin: A promising phytochemical on diverse pharmacological targets. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:929442. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.929442>.
20. Lashmanova E, Proshkina E, Zhikrivetskaya S, Shevchenko O, Marusich E, Leonov S, et al. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacological Research*. 2015;100:228–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.009>.
21. Shaposhnikov MV, Guvatova ZG, Zemskaya NV, Koval LA, Schegoleva EV, Gorbunova AA, et al. Molecular mechanisms of exceptional lifespan increase of *Drosophila melanogaster* with different genotypes after combinations of pro-longevity interventions. *Communications Biology*. 2022;5(1):566. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03524-4>.

22. Baechle JJ, Chen N, Makhijani P, Winer S, Furman D, Winer DA. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Molecular Metabolism*. 2023;74:101755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101755>.
23. Guan B, Chen K, Liu M, Zhou T, Diercks D, Li C. Advances in fucoxanthin research for the prevention and treatment of inflammation-related diseases. *Nutrients*. 2022;14(22):4768. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14224768>.
24. Islam MT, Tuday E, Allen S, Kim J, Trott DW, Holland WL, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell*. 2023;22(2):e13767. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13767>.
25. Rattanaprukskul K, Xia XJ, Hysa M, Jiang M, Hung M, Suslavich SF, et al. Dasatinib and quercetin limit gingival senescence, inflammation, and bone loss. *Journal of Dental Research*. 2025;104(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345241299789>.
26. Tavenier J, Nehlin JO, Houllind MB, Rasmussen LJ, Tchkonja T, Kirkland JL, et al. Fisetin as a senotherapeutic agent: Evidence and perspectives for age-related diseases. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2024;222:111995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.111995>.

Information about the authors

Aleksey I. Kapralov — Assistant Professor of the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: alexey_kapralov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-5773>

Irina Yu. Maklakova ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: makliu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Dmitrij Yu. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dr-grebnev77@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Vladimir V. Bazarny — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of General Pathology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad_bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Svetlana I. Krivenko — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Scientific Work, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus.

E-mail: svtl_kr@tut.by

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4465>

Информация об авторах

Алексей Игоревич Капралов — ассистент кафедры нормальной физиологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: alexey_kapralov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-5773>

Ирина Юрьевна Маклакова ✉ — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: makliu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr-grebnev77@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией общей патологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlad_bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Светлана Ивановна Кривенко — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Минский научно-практический центр хирургии трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь.

E-mail: svtl_kr@tut.by

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4465>

Received: 19 February 2026. Revised: 17 June 2026. Accepted: 30 July 2026.

Рукопись получена: 19 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 17 июня 2026. Принята к публикации: 30 июля 2026.

УДК 616-007.251:616.62:616-089.873:618.145

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.121><https://elibrary.ru/GYGGVS>

Нетравматический (спонтанный) разрыв мочевого пузыря через год после лапароскопической резекции по поводу инфильтративного эндометриоза

Михаил Олегович Мурзин^{1,2}✉, Михаил Александрович Франк^{1,2},
Татьяна Анатольевна Обоскалова¹, Александр Викторович Замятин^{1,2},
Валерия Леонидовна Протопопова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

✉ dr.murzin@gmail.com

Аннотация

Введение. Глубокий инфильтративный эндометриоз — серьезное заболевание, часто поражающее смежные органы (мочевой пузырь и кишечник), что требует хирургического лечения. При этом само хирургическое вмешательство несет риск развития ранних послеоперационных и отдаленных нежелательных последствий. Ряд таких осложнений известны, в частности дисфункция детрузора, однако учесть все возможные варианты развития послеоперационного периода задача крайне трудная. Приводим пример труднопрогнозируемого осложнения, возникшего через год после лапароскопической резекции мочевого пузыря.

Цель работы — описание нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря при глубоком инфильтративном эндометриозе на примере клинического случая.

Материалы и методы. Использована медицинская документация, включающая в себя протоколы операций, наблюдения, данные комплексного лабораторно-инструментального обследования пациента.

Результаты. Проведен детальный анализ клинического случая нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря. Изучены субъективные жалобы пациента, объективная симптоматика, диагностические методы, оперативное лечение. Сформулированы рекомендации по подходу к лечению и дальнейшему послеоперационному ведению пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.

Заключение. Приведенный клинический пример указывает на необходимость комплексного междисциплинарного подхода к лечению эндометриоза, когда вовлекаются мочевыводящие пути. При появлении нарушений мочеиспускания целесообразно проведение диагностических исследований для выявления причины возникающих явлений и своевременной их коррекции.

Ключевые слова: мочевой пузырь, спонтанный разрыв, глубокий инфильтративный эндометриоз, лапароскопическая резекция, нейрогенная дисфункция, детрузор

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Т. А. Обоскалова — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Дизайн исследования разработан в соответствии с предписаниями Хельсинкской декларации. От пациентки получено информированное согласие на анализ медицинской документации и последующую публикацию материала, в т. ч. интраоперационных фото. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол № 10 от 21 июня 2023 г.).

Для цитирования: Нетравматический (спонтанный) разрыв мочевого пузыря через год после лапароскопической резекции по поводу инфильтративного эндометриоза / М. О. Мурзин, М. А. Франк, Т. А. Обо-

скалова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 121–132. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.121>. EDN: <https://elibrary.ru/GYGGVS>.

Non-traumatic (Spontaneous) Rupture of the Bladder One Year After Laparoscopic Resection for Infiltrating Endometriosis

Mikhail O. Murzin ^{1,2}✉, Mikhail A. Frank ^{1,2}, Tatyana A. Oboskalova ¹,
Alexander V. Zamyatin ^{1,2}, Valeria L. Protopopova ¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia

✉ dr.murzin@gmail.com

Abstract

Introduction. Deep infiltrative endometriosis is a serious disease that often affects adjacent organs such as the bladder and intestines, which requires surgical treatment. At the same time, surgical intervention itself carries the risk of developing early postoperative and long-term undesirable consequences. A number of such consequences are known, in particular, detrusor dysfunction, but it is an extremely difficult task to take into account all possible options for the development of the postoperative period. Here is an example of a difficult-to-predict complication that occurred one year after laparoscopic bladder resection.

The purpose of the work is to describe a non-traumatic (spontaneous) bladder rupture associated with deep infiltrating endometriosis using a clinical case as an example.

Materials and methods. Medical documentation, including surgical protocols, observations, and data from a comprehensive laboratory and instrumental examination of the patient, was used.

Results. A detailed analysis of a clinical case of non-traumatic bladder rupture was conducted. The patient's subjective complaints, objective symptoms, diagnostic methods, and surgical treatment were studied. Recommendations for the treatment approach and subsequent postoperative management of patients with deep infiltrating endometriosis were formulated.

Conclusion. The given clinical example indicates the need for a comprehensive interdisciplinary approach to the treatment of endometriosis when the urinary tract is involved. When urination disorders occur, it is advisable to conduct diagnostic studies to identify the cause of the phenomena and correct them in a timely manner.

Keywords: bladder, spontaneous rupture, deep infiltrative endometriosis, laparoscopic resection, neurogenic dysfunction, detrusor

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. Tatyana A. Oboskalova is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki. The patient has received informed consent for the analysis of medical documentation and the subsequent publication of the material including intraoperative photos. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural Research Institute for Maternal and Child Health (Protocol No. 10 dated 21 June 2023).

For citation: Murzin MO, Frank MA, Oboskalova TA, Zamyatin AV, Protopopova VL. Non-traumatic (spontaneous) rupture of the bladder one year after laparoscopic resection for infiltrating endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):121–132. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.121>. EDN: <https://elibrary.ru/GYGGVS>.

Введение

Глубокий инфильтративный эндометриоз — грозное заболевание, которое, как правило, носит сочетанный характер с вовлечением смежных органов, в первую очередь кишечника и мочевой системы [1, 2]. Вовлечение в патологический процесс соседних органов является показанием к хирургическому лечению и диктует необходимость мультидисциплинарного подхода с включением в хирургическую бригаду профильного специалиста¹. Наряду с этим, само оперативное вмешательство может стать причиной развития ранних и отдаленных нежелательных последствий. Ряд таких осложнений, например дисфункция детрузора, хорошо известен. Однако в исключительных случаях можно наблюдать такое редкое последствие резекции мочевого пузыря, как несостоятельность послеоперационного рубца. Это состояние патогенетически схоже с формированием дефекта (дивертикула, маточной грыжи, ниши) и несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения в акушерской практике [3]. Представляем клинический пример труднопрогнозируемого осложнения, возникшего в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической резекции мочевого пузыря.

Цель работы — описание спонтанного разрыва мочевого пузыря в отдаленном послеоперационном периоде на примере клинического случая.

Описание клинического случая

Пациентка К. 37 лет была госпитализирована в гинекологическое отделение в марте 2023 г. с жалобами на тянущую боль внизу живота, болезненные менструации.

Менструации с 13 лет, цикл установился сразу, через 24–26 дней, по 5–6 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Последняя менструация в срок.

Считает себя больной с 2017 г., когда впервые появилась циклическая боль при менструациях. В феврале 2021 г. на основании диагностической лапароскопии выставлен диагноз: наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз ректо-вагинальной перегородки, эндометриоз мочепузырно-маточного углубления. Пациентке была назначена гормональная терапия «Диферилином» 3,75 мг с временным положительным эффектом в виде купирования болевого синдрома.

Повторно жалобы появились в июне 2022 г. на фоне продолжения приема «Диферилина» 3,75 мг. Пациентка стала отмечать циклическую боль внизу живота, кроме того, за 2 суток до начала менструации у пациентки стал появляться дискомфорт при мочеиспускании.

В марте 2023 г. пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение для хирургического лечения.

Влагалищное исследование: шейка матки — коническая, наружный зев сомкнут. Тело матки нормальных размеров, плотное, ограничено подвижное. Придатки справа и слева безболезненные, не увеличены, ограничено подвижные. По данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) — аденомиоз матки, стадия 3 по Адамян, эндометриoidные включения в правом яичнике. Признаки спаечного процесса в малом тазу.

УЗИ почек и мочевого пузыря — расширения верхних мочевых путей нет, остаточной мочи нет, дополнительные образования мочевого пузыря не описаны.

По данным уретроцистоскопии объем мочевого пузыря был достаточным, устья — щелевидной формы. При наполнении мочевого пузыря до 200 мл слизистая оболочка над

¹ Эндометриоз : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3RhnXc> (дата обращения: 31.01.2026).

межмочеточниковой складкой оставалась гофрированной на участке до 3 см в диаметре. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено, при микробиологическом исследовании мочи роста микрофлоры не получено.

При диагностической лапароскопии в пузырно-маточной пространстве (в проекции дна и задней стенки мочевого пузыря) визуализирован очаг инфильтративного эндометриоза размером 2×3 см. В дугласовом пространстве слева на крестцово-маточной связке с переходом на левое ребро матки определялся эндометриоидный инфильтрат, также выявлено эндометриоидное поражение правой маточной трубы.

С использованием ультразвукового скальпеля, биполярного зажима и холодных ножниц выполнен лапароскопический адгезиолизис. Вскрыта брюшина над мочевым пузырем, мобилизован эндометриоидный инфильтрат. Задняя стенка и дно мочевого пузыря частично резецированы в пределах здоровых тканей единым блоком с эндометриоидным инфильтратом пузырно-маточного пространства.

Произведена мобилизация стенки мочевого пузыря, прилежащей к передней стенке влагалища. Дефект мочевого пузыря ушит непрерывным швом с использованием самофиксирующейся нити 2/0. Края раны мочевого пузыря сопоставлены, дополнительно выполнена его перитонизация. Гидропроба на состоятельность швов — отрицательная.

Вскрыта париетальная брюшина в проекции параректального пространства слева на уровне терминальной линии, выполнена хирургическая диссекция левого мочеточника с его последующим латеральным смещением. Острым путем прямая кишка отделена от задней поверхности матки и эндометриоидного инфильтрата. Выполнена диссекция ректовагинальной перегородки, резецирована левая крестцово-маточная связка с вовлеченной в инфильтрат клетчаткой параметрия, проведена правосторонняя сальпингэктомия.

Диагноз — наружный генитальный эндометриоз IV стадии; ретроцервикальный инфильтрат с прорастанием левой крестцово-маточной связки, параметрия, ретро-вагинальной перегородки; эндометриоз правой маточной трубы.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Уретральный дренаж был удален на 8 сутки, на 9 сутки пациентка выписана из стационара. Была назначена терапия диеногестом 2 мг на 6 месяцев. Рекомендовано: оценка боли по визуально-аналоговой шкале, ведение дневника мочеиспускания, визит к гинекологу и урологу через 3 и 6 месяцев.

Через 3 месяца при контрольном осмотре уролога пациентка предъявляла жалобы на возникновение неотложного позыва к мочеиспусканию, учащенные походы в туалет, количество мочеиспусканий в течение дня 9–10 раз, по 150–250 мл, недержание мочи при появлении позыва на мочеиспускание до нескольких раз в сутки, объем потери до 100 мл. Вышеописанные жалобы появились через несколько дней после удаления уретрального дренажа. За медицинской помощью пациентка не обращалась. На основании жалоб и данных дневника мочеиспускания пациентке был установлен диагноз — нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный детрузор. Назначен солифенацин по 10 мг 1 раз в сутки внутрь на 3 месяца. Повторный осмотр уролога через 6 месяцев. Пациентка продолжала испытывать симптомы нижних мочевых путей; стала отмечать необходимость натуживаться при мочеиспускании, появление чувства неполного опорожнения мочевого пузыря. УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи без патологических изменений. Пациентке выполнено комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). В фазу наполнения при объеме 107–122 мл у пациентки появлялся сильный позыв к мочеиспусканию без повышения внутрипузырного давления. Затем со-

кращались мышцы влагалища и детрузора, а затем пациентка начинала мочиться (рис. 1). Однако при анализе фазы опорожнения мочевого пузыря видно, что начало мочеиспускания имеет нормальный график, затем происходит падение детрузорного давления и пациентка начинает натуживать мышцы живота без эффективного мочеиспускания (рис. 2). На основании КУДИ был установлен диагноз — нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей с детрузорной гиперактивностью; urgentный позыв. Пациентке был назначен тамсулозин по 0,4 мг 1 раз внутрь на месяц в связи с наличием обструктивного характера мочеиспускания.

График фазы наполнения

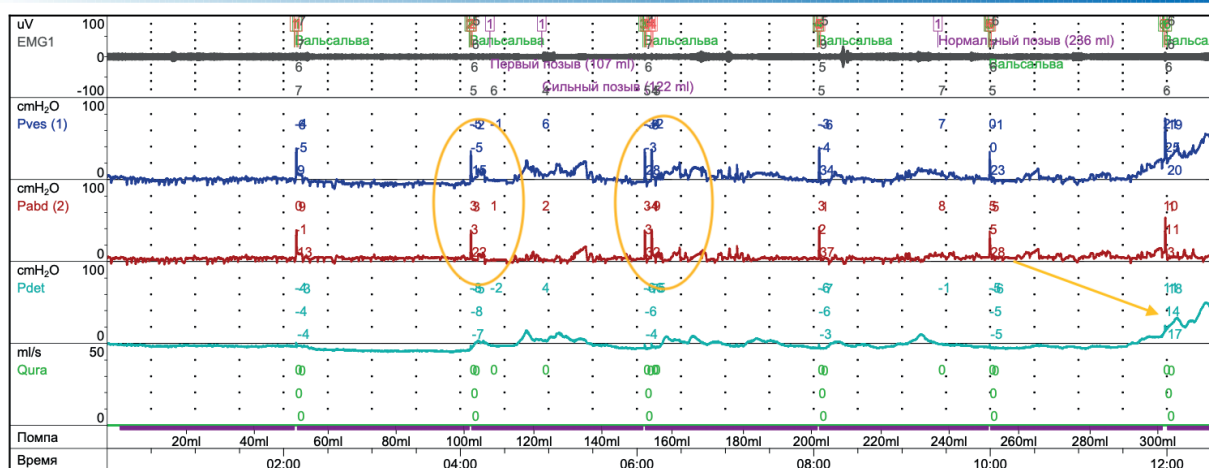


Рис. 1. КУДИ — график фазы наполнения:
желтый овал — сильное сокращение детрузора;
желтая стрелка — начало мочеиспускания

График фазы опорожнения

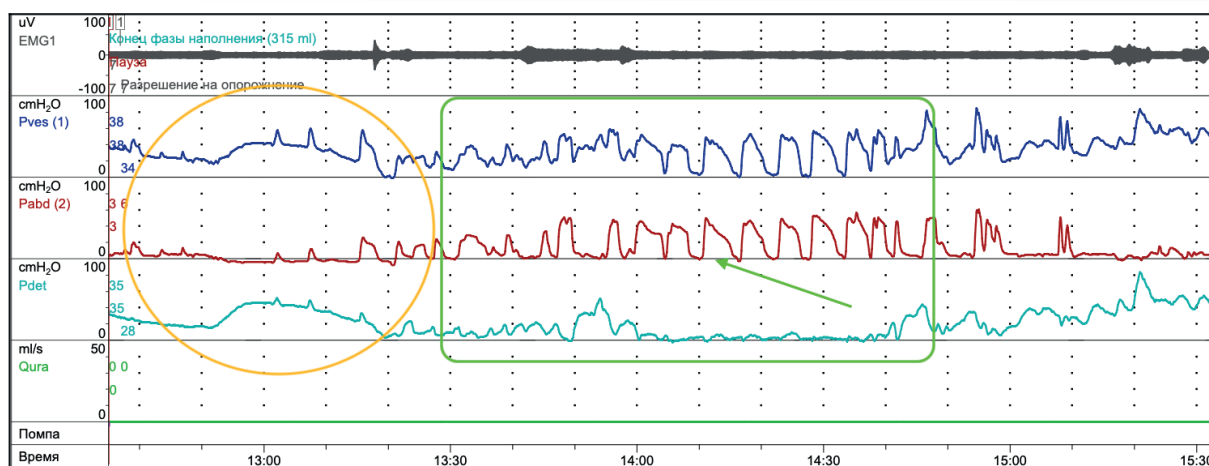


Рис. 2. КУДИ — график фазы опорожнения:
желтый круг — начало нормального мочеиспускания;
зеленый прямоугольник — сокращение мышц живота
и повышение детрузорного давления;
зеленая стрелка — сокращение мышц живота

В апреле 2024 г. пациентка была госпитализирована в экстренном порядке в отделение гинекологии с жалобами на острую боль внизу живота, которая возникла на фоне полного клинического благополучия. В ходе диагностической лапароскопии было выявлено истончение задней стенки тела и дна мочевого пузыря по типу «папиросной бумаги», а также наличие свободной жидкости в пространстве Дугласа (рис. 3). Было предположено, что эта жидкость представляет собой мочу, проникающую в брюшную полость через истонченную стенку детрузора. Выполнено иссечение каллезных краев дефекта и ушивание мочевого пузыря (рис. 4). Уретральный катетер был удален на 10 суток послеоперационного периода.

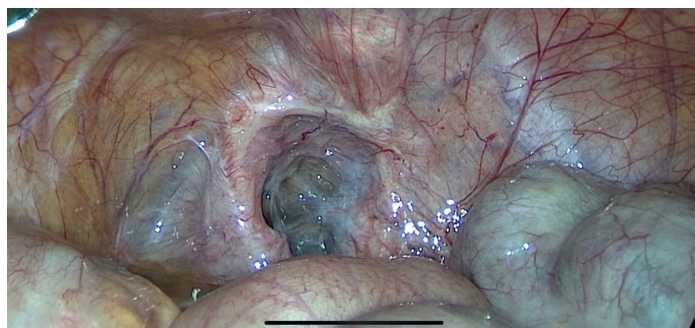


Рис. 3. Диагностическая лапароскопия.
Истонченная задняя стенка (дно) мочевого пузыря

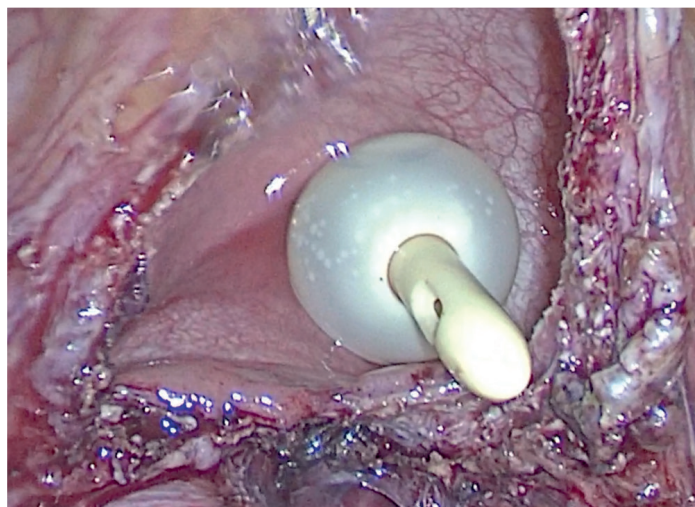


Рис. 4. Резецированный мочевой пузырь

Обсуждение

Нетравматический или спонтанный разрыв мочевого пузыря редко встречается в повседневной практике [4]. По данным проведенного анализа литературы Ю. Чжан и др. (англ. Y. Zhang et al.), наиболее частыми причинами нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря были алкогольное опьянение (39,27 %), обструкция нижних мочевых путей (18,37 %), опухоль или воспаление мочевого пузыря (12,76 %), причины, связанные с беременностью и родами (7,57 %), дисфункция мочевого пузыря (5,89 %), лучевая терапия на органы малого таза (3,51 %), перенесенные операции на мочевом пузыре или дивертикул мочевого пузыря (3,37 %), неврологические или психические заболевания (1,4 %) и идиопатический разрыв (1,4 %).

тический разрыв (6,59 %) [5]. В дополнение к вышеперечисленным причинам в литературе упоминаются случаи нетравматического разрыва в результате истончения стенки детрузора [6, 7]. Описанный нами клинический пример спонтанного разрыва мочевого пузыря у пациентки случился через год после резекции мочевого пузыря. Такое осложнение является редким и сложно прогнозируемым, поэтому считаем, что рассмотренный клинический пример требует внимания и оценки для понимания причин подобных осложнений.

В настоящее время основным методом лечения эндометриоза мочевого пузыря является резекция [8]. Основными доступами для резекции мочевого пузыря, описанными в отечественной и зарубежной литературе, являются лапароскопический и/или лапаротомный и трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР) [8–10]. Имея собственный опыт лечения глубокого эндометриоза (ГЭ) с поражением детрузора, считаем, что ТУР может являться лишь диагностической опцией в алгоритме лечения этой категории пациенток, тогда как лапароскопический доступ обеспечивает возможность проведения радикальной операции. Этот подход подтверждается при анализе особенностей роста эндометриозных гетеротопий, описанных в литературе. Если взять за основу теорию ретроградной менструации, впервые описанную Дж. А. Сэмпсоном (*англ.* J. A. Sampson) в начале XX столетия, то рост эндометриозных желез от поверхности брюшины вглубь к слизистой оболочке мочевого пузыря ставится очевиден [11]. Ж. Донне и др. (*фр.* J. Donnez et al.) берут за основу целомическую теорию развития эндометриоза. В их серии наблюдений при гистологическом исследовании эндометриозный инфильтрат в 94 % случаев не инфильтрировал слизистую мочевого пузыря, что указывает на особенность роста эндометриозной ткани по отношению к мочевому пузырю — снаружи внутрь. Также не было морфологического подтверждения роста эндометриозных желез через слой мезотелия (висцеральный листок брюшины). Это может свидетельствовать, что источником эндометриозного инфильтрата являются остатки мюллерова протока [12]. Последнее обусловлено общностью происхождения треугольника Льео, женской уретры и влагалища в процессе онтогенеза, обуславливая единую нервную и эндокринную регуляцию и развитие патологических состояний [13].

Таким образом, опираясь на характер роста инфильтрата, считаем, что резекцию необходимо выполнять, используя лапароскопический доступ. Последний позволяет достичь радикальности хирургического удаления эндометриозной ткани. В результате образуется дефект, через который можно визуализировать устья мочеточников, треугольник Льео, межмочеточниковую складку, переднюю и боковые стенки мочевого пузыря. В противном случае, при использовании трансуретрального доступа резекцию необходимо выполнять до висцерального листка брюшины, что является недопустимым при ТУР мочевого пузыря.

В представленном клиническом случае можно провести аналогию с развитием маточной грыжи (ниши, дивертикула/истоцеле) после кесарева сечения в акушерской практике. Мочевой пузырь, как и матка, полый мышечный орган, которые функционируют в условиях постоянно меняющегося внутриполостного давления. После хирургического рассечения и последующего ушивания стенок органа существует риск неполноценного заживления мышечного слоя. Причины такого осложнения многофакторны: развитие локальной ишемии в ране после наложения шва [14], инфекционно-воспалительные процессы в раннем послеоперационном периоде [15], восстановление целостности матки однорядным швом [16], дисплазия соединительной ткани [17].

В нашем наблюдении дополнительным фактором риска развития несостоятельности рубца могла служить тяжелая форма эндометриоза. Это заболевание приводит к интенсификации

фикации процессов фиброгенеза, индуцированного хроническим воспалением и создает патофизиологическую основу для неполноценной репарации тканей [18].

Инфильтративная форма ГЭ, как правило, имеет сочетанный характер поражения, что диктует необходимость выполнения комбинированных вмешательств. Иссечение очагов других локализаций может привести к поражению нижнего гипогастриального сплетения, симпатической части вегетативной нервной системы (ВНС) и формированию нейрогенной дисфункции детрузора [19]. В нашем наблюдении после резекции мочевого пузыря была выполнена резекция левой крестцово-маточной связки и части параметрия, что может послужить причиной формирования нейрогенных расстройств. Поскольку ход волокон ВНС определяется в том месте, где мочеточник прободает задний листок широкой фасции матки. Крестцово-маточная связка в этом месте имеет близкое расположение к мочеточнику и волокнам ВНС [20]. Одним из самых частых вариантов нейрогенной дисфункции после хирургического лечения ГЭ является гипотония детрузора [21, 22]. Однако в крупном когортном рандомизированном клиническом исследовании К. Нгуен и др. (англ. K. Nguyen et al.) наблюдали 289 пациенток, которые прошли хирургическое лечение по поводу инфильтративного эндометриоза. При среднем периоде наблюдения 50 месяцев было отмечено последовательное и статистически значимое ухудшение по всем доменам опросника ICIQ-FLUTS¹. В частности, увеличение среднего балла (с 2,27 до 3,32) фазы накопления, что очевидно свидетельствует о развитии ургентности детрузора [23]. Также в ряде публикаций утверждается, что хирургическая травма приводит не к денервации детрузора, а децентрализации иннервации мочевого пузыря. В результате развивается доминирование парасимпатической ВНС, что и вызывает гиперактивность детрузора [18]. Обструктивный характер мочеиспускания мог быть обусловлен гипертонусом мышц тазового дна, который развивается у пациенток с инфильтративной формой ГЭ. У такой категории женщин основным симптомом является хроническая тазовая боль, которая, в свою очередь, приводит к формированию хронического гипертонуса мышц тазового дна и потенцирует обструктивный характер мочеиспускания [24]. Основываясь на личном опыте выполнения диагностической уретроцистоскопии для диагностики поражения мочевого пузыря эндометриозом, необходимо отметить, что ряду женщин при выполнении диагностической цистоскопии под внутривенной седацией с трудом удается провести тубус цистоскопа в уретру из-за гипертонуса тазового дна. Такие пациентки натуживаются при мочеиспускании, что является фактором возможного формирования ложного дивертикула мочевого пузыря или истончения стенки детрузора. В нашем клиническом наблюдении вся задняя стенка мочевого пузыря представляла собой «папиросную бумагу» (рис. 3).

Также на несостоятельность шва на мочевом пузыре могла повлиять длительная гормональная терапия.

Лечение эндометриоза, как правило, комплексное, поэтому в дополнение к хирургическому лечению используют медикаментозную терапию. Диеногест — синтетический 19-нортестостерон, который селективно связывается с рецепторами прогестерона и в настоящее время одобрен для лечения эндометриоза². Диеногест имеет характер системного действия, поэтому оказывает влияние на все ткани организма. Несмотря на высокую эф-

¹ ICIQ-FLUTS — опросник Международного комитета по вопросам недержания мочи по симптомам нижних мочевыводящих путей у женщин (англ. International Consultation on Incontinence Questionnaire on Female Lower Urinary Tract Symptoms).

² Эндометриоз : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3RhnXc> (дата обращения: 31.01.2026).

фективность диеногеста в лечении эндометриоза, его применение в периоперационном периоде при реконструктивных вмешательствах на мочевых путях требует особой настороженности. Во-первых, в фундаментальном исследовании Х. Катаяма и др. (англ. H. Katayama et al.) авторы доказали, что диеногест достоверно подавляет неоангиогенез, снижая плотность микрососудистой сети, нарушая локальную гемодинамику и структурную полноценность капилляров [25]. В то время как для эндометриоидного инфильтрата такой эффект обеспечивает «сосудистое голодание», для иной хирургической раны (например, ушитый мочевого пузырь) подавления роста капилляров создает условия локальной ишемии. Это неизбежно замедляет формирование полноценной грануляционной ткани. Во-вторых, диеногест выступает мощным ингибитором профибротического каскада. За счет целенаправленного подавления экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (англ. transforming growth factor beta 1) блокировки дифференцировки миофибробластов препарат резко тормозит выработку коллагена; этот антифибротический эффект, клинически выгодный для подавления эндометриоза, парадоксальным образом лишает хирургическую рану способности к быстрому формированию механически прочного рубца [26]. В-третьих, ситуация усугубляется прямым действием прогестинов на тонус гладкой мускулатуры. Согласно данным М. Аль-Куди и др. (англ. M. Alqudah et al.), гестагены оказывают выраженное ингибирующее влияние на гладкомышечные клетки, блокируя пути их сокращения (в частности, Rho-киназу) и индуцируя медикаментозную миорелаксацию [27]. Ткань мочевого пузыря содержит рецепторы прогестерона, что обуславливает прямое расслабляющее действие прогестерона на детрузор. Этот механизм увеличивает накопительные свойства мочевого пузыря (англ. bladder compliance) [28]. Таким образом, длительный прием диеногеста мог спровоцировать гипотонию детрузора, что заставляло пациентку натуживаться при мочеиспускании и потенцировало изменение стенки мочевого пузыря.

Заключение

Приведенный клинический пример указывает на необходимость комплексного междисциплинарного подхода к лечению эндометриоза в тех случаях, когда наряду с органами женской репродуктивной системы поражаются и смежные органы, в частности мочевыводящие пути. Женщинам, перенесшим вмешательство на мочевом пузыре и продолжающим гормональную терапию прогестагенами, необходимо наблюдение урологом в динамике. При появлении нарушений мочеиспускания целесообразно проведение диагностических исследований для выявления причины возникающих явлений и своевременной их коррекции, т. к. терапия прогестагенами является патогенетической и при распространенных формах эндометриоза может продолжаться несколько месяцев и даже лет.

Список литературы | References

1. Ishenko AI, Bryunin DV, Shpot EV, Chushkov YV, Khokhlova ID, Tevlina EV. Infiltrative endometriosis with ureteral lesion — a clinical case of interaction between gynecologist and a urologist in diagnostics, surgical treatment and follow-up. *Urologiia*. 2022;(4):86–90. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.4.86-90>.
2. Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Clinical and anamnestic characteristics of isolated and combined genital endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2025;(3):84–91. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.286>.
3. Malysheva AA, Matukhin VI, Rukhlyada NN, Tait AN, Novitskaya NYu. Risk factors for cesarean uterine scar defect. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(2):77–83. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.77-83>.

4. Bakhshi DGD. Spontaneous rupture of the urinary bladder (SRUB); A case report and review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016;16(C):116–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.09.035>.
5. Zhang Y, Yuan S, Alshayyah RW, Liu W, Yu Y, Shen C, et al. Spontaneous rupture of urinary bladder: Two case reports and review of literature. *Frontiers in Surgery*. 2021;(8):721705. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2021.721705>.
6. Morozov AM, Shakhmatov KL, Altunin AA, Polyakov PS, Nazarova AA. Non-Traumatic bladder rupture (clinical case). *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):117–126. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.52420/umj.24.3.117>.
7. Tokuyama H, Tarumi Y, Yamauchi S, Okimura H, Kataoka H, Kokabu T, et al. Bladder rupture 11 years after partial cystectomy for bladder endometriosis: A case report and review of literature. *Case Reports in Women's Health*. 2024;44:e00657. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2024.e00657>.
8. Glebov TA, Popov AA, Fedorov AA, Klyushnikov ID, Taranenko LS, Nefedov PP. Urogenital endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2025;25(2):61–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20252502161>.
9. Chuprynin VD, Melnikov MV, Chursin VV, Eremina MS, Kulakova YuV, Sorivko ER, Khilkevich EG. Urinary tract endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2025;(6):51–62. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.143>.
10. Rocha MA, Mendes G, Castro LF, Mesquita S, Teixeira BL, Madanelo M, et al. Outcomes of urinary tract endometriosis — laparoscopic treatment: A 10-year retrospective study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(22):6996. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm12226996>.
11. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *American Journal of Pathology*. 1927;3(2):93–110.43. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969738/>.
12. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2000;74(6):1175–1181. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01584-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01584-3).
13. Ghoniem G, Karram M, Hammad MAM. Toward novel targeted therapy for overactive bladder: A cadaver study identifying critical autonomic nerve structures. *Neurourology and Urodynamics*. 2025;44(8):1695–703. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/nau.70121>.
14. Sholapurkar SL. Etiology of cesarean uterine scar defect (niche): Detailed critical analysis of hypotheses and prevention strategies and peritoneal closure debate. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(3):166–73. DOI: <https://doi.org/10.14740/jocmr3271w>.
15. Buyanova SN, Torobaeva MT, Logutova LS, Yudina NV, Zemskova NYu, Barinova IV. Myometrial necrosis in the area of uterine suture/scars at different time periods after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(6):76–81. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20232306176>.
16. Torobaeva MT, Buyanova SN, Petrakova SA. Symptomatic niches in the uterine scar after cesarean section: Analysis of the causes of development and clinical manifestations. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(4):110. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro202531041110>.
17. Lisitsyna OI, Shmakov RG. Niches of the uterine scar after cesarean section: Diagnosis, treatment, and outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(9):24–31. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.24-31>.
18. Vissers G, Giacomozzi M, Verdurmen W, Peek R, Nap A. The role of fibrosis in endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2024;30(6):706–750. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmae023>.
19. Ianieri MM, Raimondo D, Rosati A, Cocchi L, Trozzi R, Maletta M, et al. Impact of nerve-sparing posterolateral parametrial excision for deep infiltrating endometriosis on postoperative bowel, urinary, and sexual function. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;159(1):152–159. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14089>.
20. Ribeiro-Julio GS, Pereira JA, Ribeiro E, Gallo CM, Favorito LA. Anatomy of the lower hypogastric plexus applied to endometriosis: A narrative review. *International Brazilian Journal of Urology*. 2023;49(3):299–306. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2022.9980>.
21. Imboden S, Bollinger Y, Härmä K, Knabben L, Fluri M, Nirgianakis K, et al. Predictive factors for voiding dysfunction after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(8):1544–1551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.01.009>.
22. Grouin A, Florian A, Sans Mischel AC, Toullalan O. Detrusor sphincter disorders associated with deep endometriosis: Systematic review of the literature. *Progrès en Urologie*. 2018;28(1):2–11. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2017.10.009>.
23. Nguyen K, McCormack L, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Knapman B, Li F, Lim C, et al. A Prospective study of bladder function following endometriosis surgery with up to eight years follow-up. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2024;31(3):205–212.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2023.11.020>.

24. Fraga MV, Oliveira Brito LG, Yela DA, de Mira TA, Benetti-Pinto CL. Pelvic floor muscle dysfunctions in women with deep infiltrative endometriosis: An underestimated association. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(8): e14350. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14350>.
25. Katayama H, Katayama T, Uematsu K, Hiratsuka M, Kiyomura M, Shimizu Y, et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Human Reproduction*. 2010;25(11):2851–2858. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq241>.
26. Xu X, Li J, Lin H, Lin Z, Ji G. The role of TGF- β superfamily in endometriosis: A systematic review. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1638604. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1638604>.
27. Alqudah M, Al-Shboul O, Al-Dwairi A, Al-U'Dat DG, Alqudah A. Progesterone inhibitory role on gastrointestinal motility. *Physiological Research*. 2022;71(2):193–198. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934824>.
28. Tincello DG, Taylor AH, Spurling SM, Bell SC. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract. *Journal of Urology*. 2009;181(3):1474–1482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.104>.

Информация об авторах

Михаил Олегович Мурзин  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; уролог урологического отделения, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr.murzin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1976-5591>

Михаил Александрович Франк — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; уролог урологического отделения, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Mafrank@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-0410>

Татьяна Анатольевна Обоскалова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Александр Викторович Замятин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; уролог урологического отделения, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: zamyatin.av@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>

Валерия Леонидовна Протопопова — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lera.protopopova.2002@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6022-7041>

Information about the authors

Mikhail O. Murzin  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Urologist of the Department of Urology, City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dr.murzin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1976-5591>

Mikhail A. Frank — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Urologist of the Department of Urology, City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Mafrank@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-0410>

Tatyana A. Oboskalova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Aleksandr V. Zamyatin — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Urologist of the Department of Urology, City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: zamyatin.av@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>

Valeria L. Protopopova — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lera.protopopova.2002@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6022-7041>

Рукопись получена: 28 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 6 мая 2026. Принята к публикации: 1 июля 2026.

Received: 28 February 2026. Revised: 6 May 2026. Accepted: 1 July 2026.

УДК 618.3-06:616.9

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.133><https://elibrary.ru/SLGEMW>

Клинические особенности беременности, родов и послеродового периода у женщин с ВИЧ-инфекцией: анализ современных данных

Анна Вячеславовна Захарова^{1✉}, Владислав Викторович Ковалёв²,
Дмитрий Олегович Осипчук³

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Независимый исследователь, Екатеринбург, Россия

✉ anna_vip93@mail.ru

Аннотация

Инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у беременных является одной из наиболее острых проблем современного акушерства и инфектологии. В последние десятилетия, благодаря применению антиретровирусной терапии, достигнута ощутимая положительная динамика относительно контроля показателей вирусной нагрузки, оппортунистических инфекций и вертикальной передачи ВИЧ. Вместе с тем имеется ряд нерешенных вопросов: влияние антиретровирусной терапии на плаценту, ее формирование, внутриутробное развитие плода, особенности течения коморбидных состояний, связь ВИЧ-инфекции с развитием осложнений в течение беременности, роль генетических маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса. В литературном обзоре систематизированы современные данные о клинических особенностях беременности, родов и послеродового периода у женщин с ВИЧ-инфекцией, а также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

Цель настоящего обзора — обобщить современные данные о течении беременности, родов и послеродового периода у женщин с положительным ВИЧ-статусом, проанализировать доступные отечественные и зарубежные клинические исследования, оценить влияние ВИЧ-инфекции на плаценту, включая гистологические и иммуногистохимические изменения.

Материалы и методы. При подготовке обзорной статьи использованы публикации из международных и российских научных ресурсов: PubMed, Cochrane Library, а также национальные базы eLibrary.ru и материалы профильных журналов по акушерству и гинекологии, инфекционным болезням и эпидемиологии, генетике. В анализ преимущественно включались работы 2018–2026 гг., при необходимости привлекались более ранние ключевые публикации. Поиск осуществлялся с использованием комбинаций ключевых слов, а также их английских эквивалентов: «беременность, ВИЧ-инфекция, осложнения беременности, плацента, вертикальная передача ВИЧ, преэклампсия, генетика» (англ. pregnancy, HIV infection, pregnancy complications, placenta, vertical transmission of HIV, genetics, preeclampsia). Отобранные публикации подвергались критической оценке, последующему распределению по тематическим направлениям и обобщению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, вертикальная передача ВИЧ-инфекции, плацента, антиретровирусная терапия, HLA-G, CCR5, TNF-α, VEGF

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Клинические особенности беременности, родов и послеродового периода у женщин с ВИЧ-инфекцией: анализ современных данных / А. В. Захарова, В. В. Ковалёв, Д. О. Осипчук // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 133–150. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.133>. EDN: <https://elibrary.ru/SLGEMW>.

Clinical Features of Pregnancy, Childbirth, and The Postpartum Period in Women with HIV Infection: An Analysis of Current Data

Anna V. Zakharova¹✉, Vladislav V. Kovalev², Dmitriy O. Osipchuk³

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Independent Researcher, Ekaterinburg, Russia

✉ anna_vip93@mail.ru

Abstract

In modern obstetrics, the management of HIV-positive pregnancies has undergone a paradigm shift, primarily due to the widespread implementation of antiretroviral therapy. While these interventions have drastically reduced vertical transmission and maternal opportunistic infections, several clinicopathological challenges persist regarding the long-term impact on the maternal-fetal unit. Current scientific inquiry is focused on identifying biomarkers and genetic markers to enhance risk stratification.

The purpose of this review is to summarize current data on the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with HIV-positive status, analyze available domestic and foreign clinical studies, and evaluate the effects of HIV infection on the placenta, including histological and immunohistochemical changes.

Materials and methods. When preparing the review article, publications from international and Russian scientific resources were used: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, as well as national databases eLibrary.ru and materials from specialized journals on obstetrics and gynecology, infectious diseases and epidemiology, and genetics. The analysis mainly included works from 2018–2026, with earlier key publications involved, if necessary. The search was carried out using combinations of keywords, as well as their Russian equivalents: “pregnancy, HIV infection, pregnancy complications, placenta, vertical transmission of HIV, genetics, preeclampsia”. The selected publications were critically evaluated, then divided into thematic areas and summarized.

Keywords: HIV infection, pregnancy, vertical transmission of HIV infection, placenta, antiretroviral therapy, HLA-G; CCR5, TNF- α , VEGF

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Zakharova AV, Kovalev VV, Osipchuk DO. Clinical features of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with HIV infection: An analysis of current data. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):133–150. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.133>. EDN: <https://elibrary.ru/SLGEMW>.

© Захарова А. В., Ковалёв В. В., Осипчук Д. О., 2026

© Zakharova A. V., Kovalev V. V., Osipchuk D. O., 2026

Список сокращений

АРВТ — антиретровирусная терапия

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ — вируса папилломы человека

СПИД — синдром приобретенного иммунного дефицита

CCL5 — хемокиновый лиганд 5 с C–C мотивом (англ. chemokine C–C motif ligand 5)

CCR5 — хемокиновый рецептор 5-го типа (англ. C–C chemokine receptor type 5)

CDs — кластеры дифференцировки (*англ.* clusters of differentiation)

HLA-G — антиген гистосовместимости человека (*англ.* human leukocyte antigen G)

IFN- γ — интерферон- γ (*англ.* interferon- γ)

ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins)

MIP — макрофагальный воспалительный белок (*англ.* macrophage inflammatory protein)

NK — естественные киллеры (*англ.* natural killer): pbNK — NK-клетки в периферической крови (*англ.* peripheral blood NK); trNK — тканерезидентные NK (*англ.* tissue-resident natural killer); dNK — децидуальные NK (*англ.* decidual natural killer cells)

PlGF — плацентарный фактор роста (*англ.* placental growth factor)

PrEP — доконтактная профилактика (*англ.* pre-exposure prophylaxis)

RANTES — хемокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками (*англ.* regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted)

sEng — растворимый эндоглин (*англ.* soluble endoglin)

sFLT-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*англ.* soluble fms-like tyrosine kinase-1)

TGFB — трансформирующий фактор роста β (*англ.* transforming growth factor β)

Ths — Т-хелперы (*англ.* T helper cells)

TNF- α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (*англ.* vascular endothelial growth)

Введение

Глобальная пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), начавшаяся в последние десятилетия XX в. и продолжающаяся по сей день, занимает лидирующие позиции среди угроз человечеству. Заболевание, в отсутствие адекватной терапии, прогрессирует до стадии СПИД — синдрома приобретенного иммунного дефицита с высоким риском летального исхода. За время пандемии ВИЧ-инфекцией заразились 60 миллионов человек, из которых 25 миллионов скончались от ее осложнений [1].

Мировые данные на 31 декабря 2023 г.:

общее число людей во всем мире, имеющих ВИЧ-инфекцию, в 2023 г. составило 39,9 млн человек;

- 1) число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2023 г. составило 1,3 млн человек;
- 2) число людей, умерших от связанных со СПИДом болезней в 2023 г., составило 630 тыс. человек;
- 3) 30,7 млн человек получали антиретровирусную терапию (АРВТ) в 2023 г.;
- 4) женщины и девочки составляли 53 % всех людей, живущих с ВИЧ [2].

Распространенность ВИЧ в мире демонстрирует статистически значимые различия в зависимости от географического расположения региона, что непосредственно коррелирует с уровнем развития медицинской инфраструктуры и наличием благоприятных социально-экономических и культурных условий в соответствующих странах. В государствах с высокоразвитыми системами здравоохранения население имеет доступ к комплексному обследованию и лечению ВИЧ-инфекции, а также информации о методах ее профилактики, что способствует стабильности эпидемиологической ситуации. В таких странах основными группами риска инфицирования остаются мужчины, имеющие половые связи с мужчинами¹, мигранты и лица с наркотической зависимостью. В этих регионах активно реализуются профилактические меры, включая доконтактную профилактику (*англ.* pre-

¹ Международное общественное движение ЛГБТ (и его структурные подразделения) признано экстремистской организацией и запрещено на территории России.

exposure prophylaxis, PrEP), массовое тестирование групп риска с их согласия, а также образовательные инициативы [3, 4].

В странах Африки к югу от Сахары, характеризующихся низким и средним уровнем доходов населения, наблюдается высокая распространенность ВИЧ-инфекции, на них приходится около 60 % всех случаев инфицирования на глобальном уровне. В Восточной и Южной Африке зарегистрировано 20,8 млн людей с ВИЧ (53 % от общего числа случаев в мире); Западной и Центральной Африке — 4,8 млн (13 %); Азии и Тихоокеанском регионе — 6,5 млн (15 %); Западной, Центральной Европе и Северной Америке — 2,3 млн (5 %). Ключевыми факторами, способствующими распространению ВИЧ, являются ограниченная доступность медицинской помощи, экономические трудности, гендерное неравенство и культурные табу на обсуждение вопросов сексуального здоровья, стигматизация ВИЧ-позитивных граждан в общественном мнении [1].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в России на 31 декабря 2023 г. проживало 1 197 410 человек с лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекцией. В 2023 г. было зарегистрировано 58 740 новых случаев инфекции [4].

Эпидемиологические исследования показывают, что женщины с ВИЧ-инфекцией по сравнению с мужчинами подвержены более высокому риску летальных исходов от сопутствующих инфекционных и других заболеваний. Примерно половина мирового населения, живущего с ВИЧ, составляют африканские женщины. ВИЧ-инфекция среди беременных женщин остается актуальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире роды произошли у 1,3 млн. ВИЧ-инфицированных женщин [5–8].

Неуклонный рост числа женщин с ВИЧ-инфекцией при отсутствии перспективы на излечение требует проведения регулярного анализа тактики ведения беременности, сроков и методов родоразрешения, особенностей антиретровирусной терапии, а также возможных методов индукции родов у этой категории пациенток. Особое внимание следует уделить влиянию ВИЧ-инфекции на новорожденных и предотвращению вертикальной передачи инфекции.

Результаты и обсуждения

Беременность при ВИЧ и передача инфекции в паре «мать — плод»

Женщины подвержены более высокому риску заражения ВИЧ по сравнению с мужчинами, что обусловлено совокупностью анатомических, физиологических, поведенческих, экономических и социокультурных факторов. В странах Африки к югу от Сахары женщины в возрасте от 15 до 24 лет инфицируются ВИЧ на 5–7 лет раньше сверстников мужчин, эта возрастная группа составляет 15,0 % от общего числа инфицированных женщин этого региона.

ВИЧ остается ведущей причиной смерти среди молодых женщин репродуктивного возраста в развивающихся странах; в отсутствие АРВТ летальность в этой группе возрастает в 20 раз [9]. По данным ВОЗ, около 5,5 % случаев материнской летальности обусловлены ВИЧ-инфекцией и ее осложнениями, причем 6,5–26,0 % случаев материнской летальности

¹ Андреева М. Д., Белоус И. С., Яков Р. Р. ВИЧ-инфекция: социально-медицинские аспекты, динамика распространенности и региональные особенности // Молодой ученый. 2025. № 3. С. 229–231. EDN: <https://elibrary.ru/BWOSJC>.

зарегистрировано в странах Африки к югу от Сахары. Основным патогенетическим фактором, определяющим повышенную летальность, является высокая восприимчивость к инфекционным осложнениям, не связанным с гестационными процессами [10, 11].

Количество матерей с ВИЧ-инфекцией продолжает увеличиваться, поскольку женщины заражаются вирусом на ранних этапах своей жизни. Например, среди женщин в возрасте 25–29 лет в России около 1,0 % составляет ВИЧ-позитивное население, а в группе от 30 до 34 лет этот показатель достигает 1,6 %¹.

Согласно данным Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, с момента начала пандемии ВИЧ-инфекции, которая зафиксирована в 1981 г. и до конца 2023 г. в России родилось 255 495 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, из которых у 12 598 была подтверждена ВИЧ-инфекция (4,9 %). Однако в 2023 г. в России родилось 10 474 детей от матерей с ВИЧ-инфекцией, из которых только у 96 детей (0,9 %) подтверждена ВИЧ-инфекция [12, 13].

Вертикальный путь передачи ВИЧ часто может быть реализован в третьем триместре беременности, при родоразрешении или грудном вскармливании. Статистические данные свидетельствуют о том, что одна треть младенцев с ВИЧ умирает в течение первого года жизни, а половина инфицированных детей не доживает до двухлетнего возраста [14, 15]. Эпидемиологические исследования показывают, что при отсутствии трех ключевых компонентов профилактики: АРВТ матери во время беременности, противовирусной профилактики в родах (с использованием зидовудина) и постнатальной терапии новорожденного — частота перинатальной передачи ВИЧ составляет 15,0–45,0 %. При полноценной реализации профилактического протокола (включающего антенатальный, интранатальный и постнатальный периоды) этот показатель снижается до уровня ниже 1,0 % [15].

В Соединенных Штатах Америки частота вертикальной передачи ВИЧ с 1990 г. снизилась более чем на 95,0 %. Анализ случаев перинатальной передачи ВИЧ за период 2011–2016 гг. выявил всего лишь около 99 подтвержденных случаев инфицирования новорожденных. Эти случаи ассоциированы с двумя ключевыми факторами: недостаточным охватом обследования беременных на ВИЧ и низким уровнем приверженности к АРВТ среди ВИЧ-позитивных беременных [16]. В Канаде процент передачи ВИЧ от матери к ребенку за период 2011–2016 гг. составил 1,0 %, причем большинство инфицированных детей родилось от матерей, не получавших АРВТ. Недавний обзор мировых данных за период 2015–2020 гг. выявил увеличение перинатальной передачи в 2020 г. на 3,2 %, что может быть связано с влиянием пандемии COVID-19 [17, 18].

Влияние антиретровирусной терапии на перинатальные исходы у ВИЧ-инфицированных беременных

Современная АРВТ базируется на применении комбинированных схем, включающих минимум два препарата с различными механизмами подавления репликации ВИЧ. Такой подход обеспечивает снижение заболеваемости и смертности среди людей с ВИЧ, эффективно предотвращает трансмиссию вируса и приводит к вирусной супрессии, т. е. к отсутствию определяемой вирусной нагрузки в плазме крови. В 2016 г. ВОЗ были пересмотрены рекомендации по применению АРВТ во время беременности, после чего краеугольным камнем лечения ВИЧ-инфекции у беременных и кормящих женщин стала пожизненная

¹ Латышева И. Б. Профилактика, диагностика и лечение перинатальной ВИЧ-инфекции в РФ // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ : сб. ст. междунаро. науч.-практ. конф. СПб. : Человек и его здоровье, 2017. 386 с. EDN: <https://elibrary.ru/ZINBMP>.

АРВТ независимо от иммунного или клинического статуса заболевания. Цель лечения ВИЧ во время беременности — оптимизация соматического статуса беременной путем достижения супрессии вируса с помощью АРВТ, что ограничивает прогрессирование заболевания и снижает риск вертикальной передачи инфекции. Антиретровирусные препараты снижают риск перинатальной передачи инфекции посредством ряда механизмов [18–20]:

- 1) снижение вирусной нагрузки у матери;
- 2) обеспечение PrEP у плода с использованием антенатальной/интранатальной АРВТ, которая проникает через плаценту для достижения адекватной системной концентрации препарата у плода;
- 3) проведение профилактики ВИЧ-инфекции новорожденному после родов.

Рекомендуемые варианты стартовой АРВТ во время беременности обычно включают два нуклеозидных/нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы и третий агент другого класса, например ингибитор интегразы, усиленный ингибитор протеазы или нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [21]. Некоторые из них доступны в виде комбинированных препаратов с фиксированной дозой для приема один раз в день, что способствует улучшению приверженности к АРВТ.

Хотя АРВТ играет фундаментальную роль в снижении передачи вируса, отдельные препараты способны вызывать метаболические, митохондриальные и иммунологические нарушения. Имеются данные, что АРВТ вызывает мутации митохондриальной ДНК¹ или изменения морфологии митохондрий. Фактически ингибиторы обратной транскриптазы нуклеозидов, в частности зидовудин, по-видимому, оказывает такой эффект ввиду способности связываться с митохондриальной γ -ДНК-полимеразой, важнейшим ферментом, ответственным за репликацию и репарацию митохондриальной ДНК, и изменять ее репликацию [22].

В научной литературе описаны осложнения беременности, родов и исходов для новорожденных, связанные с применением ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Данные о применении ингибиторов интегразы противоречивы: анализ исследований свидетельствует о том, что группа АРВТ обеспечивает более быстрый и выраженный контроль вирусной нагрузки, несмотря на некоторые сохраняющиеся опасения относительно тератогенности. Информация о долгосрочной безопасности ингибиторов интегразы в сравнении с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы скудна [23]. Кроме того, имеются данные об отсутствии отличий в скорости достижения вирусной супрессии при применении ингибиторов интегразы в сравнении с другими группами АРВТ, но резистентность ВИЧ к этому классу препаратов остается минимальной [24].

В исследовании, проведенном в Ботсване в 2021–2023 гг., при анализе случаев родоразрешения было выявлено снижение частоты развития преэклампсии у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению с женщинами без нее. Также отмечено, что раннее начало АРВТ улучшало течение гипертензивных расстройств у ВИЧ-положительных пациенток [25]. У женщин, использовавших в качестве АРВТ трехкомпонентную схему (тенофовир, ламивудин, долутегравир), выявлено трехкратное увеличение риска поражения почек во время беременности и после родов [26].

В научном сообществе предметом дискуссий остается вопрос о влиянии АРВТ на онтогенез плода. Недавнее исследование, проведенное в США среди 11 767 новорожденных, не выявило статистически значимой разницы в частоте выявления врожденных пороков развития

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

у трех групп детей: рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, принимавших АРВТ в течение всей беременности и со второго/третьего триместра, а также матерей, не принимавших АРВТ, т. к. они имели ВИЧ-негативный статус. У детей, рожденных от женщин, которые не принимали АРВТ, риск врожденных пороков развития возрастал [27].

Проспективное когортное исследование, проведенное в Китае, включающее 802 ВИЧ-инфицированных пациенток, выявило увеличение частоты осложнений беременности (выкидыш, внематочная беременность, преждевременные роды, задержка роста плода, внутриутробная гибель плода) среди женщин, не получавших АРВТ. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, получавшими многокомпонентную АРВТ, чаще имели задержку роста. Среди детей, рожденных от матерей, получавших моно- или двухкомпонентную АРВТ, это осложнение наблюдалось реже. В возрасте 4 недель недостаточная прибавка в весе наблюдалась среди детей, чьи ВИЧ-инфицированные матери принимали АРВТ со второго/третьего триместра беременности [28].

АРВТ оказывает неоспоримое влияние на течение беременности, улучшая ее исход у ВИЧ-инфицированных женщин и новорожденных. Однако остаются спорные вопросы ввиду недостаточности данных о связи АРВТ с формированием врожденных пороков развития у плода, задержкой роста и развития новорожденного, в связи с чем эта тема остается одной из приоритетных для исследований.

ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния

Наиболее частые коморбидные заболевания при наличии ВИЧ-инфекции: инфекционные (туберкулез и вирусный гепатит С), сердечно-сосудистые и психические (депрессивные и тревожные расстройства).

ВИЧ-инфекция и туберкулез. На сегодняшний день 25,0 % людей с впервые выявленным туберкулезом имеют ВИЧ-инфекцию, а среди пациентов, состоящих на диспансерном учете, доля ВИЧ-инфицированных составляет 20,7 %. Особенности течения туберкулеза и ВИЧ-инфекции в период беременности и в послеродовом периоде могут создавать угрозу для жизни, повышая риск материнской смертности в 2–3 раза, а младенческой — в 3–4 раза. Распространенность случаев коинфекции демонстрирует существенную географическую вариабельность. В регионах с низкой заболеваемостью туберкулезом (Западная Европа, Северная Америка) доля беременных с ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом колеблется в диапазоне 0,06–0,50 %, в эндемичных по обеим инфекциям регионах (Африка, Юго-Восточная Азия) этот показатель достигает 11,0 % [29–31].

При анализе материнской летальности (2 114 случаев), произошедших среди жительниц Африки в 2000–2019 гг., подтверждена неоспоримая роль сопутствующих инфекционных заболеваний как непосредственной причины смерти. Коинфекция ВИЧ и туберкулез в этом исследовании стала второй по частоте причиной смерти в течение 42 дней после родов и доминирующей причиной смерти в период от 43 дней до года после родов [32, 33].

ВИЧ-инфекция и анемия. Анемический синдром при беременности развивается у 42 % женщин мировой популяции. Частота развития синдрома различается в зависимости от расы и этнической принадлежности женщин. Развитие анемии у женщин с ВИЧ-инфекцией может быть обусловлено рядом причин:

- 1) применением АРВТ;
- 2) поражением костного мозга инфекционного характера;
- 3) витаминно-минеральным дефицитом вследствие развития синдрома мальабсорбции;
- 4) ускоренным гемолизом [34].

Риск преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин с анемией в два раза выше популяционного [35, 36]. Анемический синдром вызывает гипоксию тканей, приводящую к материнскому/фетальному стрессу и спонтанным преждевременным родам [37]. Влияние дефицита железа продолжается и после родов. Запасы железа у новорожденного напрямую зависят от запаса железа у матери вне зависимости от наличия анемии [38]. Процесс транспортировки железа от матери к плоду происходит в основном в течение третьего триместра беременности. При развитии анемии плацента продолжает транспортировать железо из организма женщины, обеспечивая потребности растущего плода. Плацентарный транспорт может быть ограничен в случаях выраженного дефицита железа или преждевременных родов, что приводит к недостаточным запасам железа у новорожденного. Как следствие, дефицит железа в младенческом возрасте может приводить к когнитивным нарушениям и нейropsychическим расстройствам у ребенка [39, 40].

ВИЧ-инфекция и онкологические заболевания. Рак шейки матки является наиболее распространенной причиной смерти среди женщин в странах с низким и средним индексом человеческого развития¹. В Южной Африке наблюдается второй по величине показатель заболеваемости раком шейки матки в мире — 63,4 случая на 100 000 женщин, что более чем в 5 раз превышает показатели в Северной Америке и Западной Европе [42].

Инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) выявлена в 74% инвазивных случаев рака шейки матки и рака влагалища (редкий вид злокачественных новообразований, в 2020 г. было зарегистрировано около 18 000 новых случаев) [43, 44]. Распространенность ВПЧ выше среди ВИЧ-позитивных женщин. Одной из вероятных причин может быть неспособность ослабленной ВИЧ-инфекцией иммунной системы контролировать репликацию и экспрессию ВПЧ в организме, что может приводить к более быстрому прогрессированию инвазивного рака [45]. Таким образом, при наличии ВИЧ-инфекции затрудняется элиминация ВПЧ, что ухудшает исходы вызванных ВПЧ онкологических заболеваний.

Хирургическое лечение предраковых поражений шейки матки — один из ключевых компонентов глобальной стратегии ВОЗ по ускорению элиминации рака шейки матки [46]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Кении, выявлено, что среди женщин с ВИЧ-инфекцией, после проведенной петлевой эксцизии шейки матки в связи с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени доля выкидышей и преждевременных родов значительно выше по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции с аналогичным анамнезом (31,6% и 13,5% соответственно). В группе пациенток с ВИЧ-инфекцией и проведенной петлевой эксцизией шейки матки процент мертворождений был выше в сравнении с контрольной группой (24,8% и 20,5% соответственно). У 19,7% ВИЧ-инфицированных беременных женщин после хирургического лечения рака шейки матки диагностировано предлежание плаценты, что на 9,0% выше, чем у ВИЧ-негативных беременных женщин [47].

Из приведенных данных становится ясно, что онкологические заболевания, в частности рак шейки матки, ухудшают течение беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, т. к. могут повлиять на способность женщины вынашивать беременность до доношенного срока.

ВИЧ-инфекция и расстройства психики. Среди лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, наличие посттравматического стрессового расстройства, тяжелой депрессии и расстройств, вы-

¹ Индекс человеческого развития — интегральный индекс средних величин по ключевым направлениям человеческого развития, включающий такие показатели, как долголетие, доступ к знаниям, достойный уровень жизни [41].

званных употреблением психоактивных веществ (алкоголя, кокаина, опиоидов, каннабиса и иных соединений), выступает предиктором формирования суицидальных мыслей и реализации суицидального поведения [48]. На территории России депрессия диагностирована у 60,0 % лиц, живущих с ВИЧ. На терминальных стадиях ВИЧ-инфекции частота суицидов превышает общепопуляционные показатели более чем в 20 раз [49].

Среди ВИЧ-инфицированных беременных во всем мире широко распространены расстройства адаптации, в частности депрессия и тревожность, что влияет на психологическое благополучие и качество жизни женщины. На Юго-Востоке Африки при опросе ВИЧ-инфицированных беременных у 25,0 % присутствовали признаки депрессии, а у 23,5 % имелись симптомы тревожности. Эти состояния были связаны с отсутствием постоянного полового партнера, социально-экономическими трудностями, стигматизацией ВИЧ-позитивных пациенток. У 17,8 % участниц имелись признаки и депрессии, и тревожности [50]. Стигматизация, связанная с ВИЧ-инфекцией, отрицательно влияет на психическое здоровье. Выявлена связь интернализированной стигматизации и развития послеродовой депрессии у ВИЧ-положительных женщин [51].

Патоморфологические изменения плаценты при ВИЧ-инфекции

Плацента — это структурированный высокоспециализированный орган, играющий ключевую роль в нормальном росте и развитии плода и являющийся единственной связью между матерью и плодом. Развитие плаценты начинается через шесть дней после оплодотворения, когда эмбрион подвергается имплантации, и к 12–13 неделям беременности формирование плаценты завершается, но ее созревание продолжается вплоть до родов [52]. Плацента регулирует метаболические процессы, необходимые для роста и развития плода. Аномальное плацентообразование может приводить к задержке роста плода [53]. Морфология плаценты (например, вариации формы, толщины или веса) может быть показателем адаптации, произошедшей во время внутриутробного развития для удовлетворения потребностей плода и защиты от потенциально неблагоприятных факторов [54].

Известно, что инфекции, перенесенные во время беременности, оказывают неблагоприятное воздействие на развитие плаценты и плода, влияют на здоровье новорожденного. ВИЧ способен вызывать серьезную иммунную дисфункцию, характеризующуюся хроническим воспалением и чрезмерной активацией иммунной системы. У женщин, ранее не получавших АРВТ, плацента, подвергшаяся воздействию ВИЧ, характеризуется воспалительными изменениями, в частности острым хориоамнионитом, нарушением ангиогенеза, плацентарной недостаточностью. При этом масса плаценты достоверно меньше, чем в аналогичных ситуациях неинфицированных плацент этого гестационного возраста [55]. Изменения в формировании плаценты могут приводить к преждевременным родам, задержке роста плода и внутриутробной гибели плода [56]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что перестройки в плаценте обусловлены применением АРВТ, в частности ингибиторов протеазы, что ассоциировано со снижением концентрации прогестерона, нарушением децидуализации и ремоделирования спиральных артерий [57]. Кроме того, выявлена материнская сосудистая мальперфузия в плацентах от женщин с ВИЧ, получающих АРВТ на основе эфавиренза или невирапина [58].

Плацентарная морфология выступает интегративным показателем, с одной стороны, отражая адаптацию к внутриутробному окружению, с другой — фиксируя признаки патологического процесса с вовлечением плаценты и плода. В Канаде в 2010–2019 гг. был реализован исследовательский проект о влиянии ВИЧ-инфекции и АРВТ (изолированная оценка влияния ВИЧ и АРВТ невозможна ввиду их совместного присутствия) на формирование

и изменение плаценты, неблагоприятные исходы беременностей. При наличии ВИЧ-инфекции и приеме АРВТ плаценты отличались тенденцией к меньшему весу, имели меньшую площадь, неправильную форму и аномальное прикрепление пуповины (краевое или оболочечное) по сравнению с плацентами у ВИЧ-неинфицированных женщин. В свою очередь, вес и площадь плаценты обуславливали рождение детей с задержкой роста у ВИЧ-инфицированных женщин. В 13 % плацент от ВИЧ-инфицированных женщин имелось оболочечное прикрепление, что приводило к увеличению частоты экстренных кесаревых сечений, преждевременных родов и мертворождений [59, 60].

Иммунологические особенности плаценты

Функционирование плаценты регулируется множеством эпигенетических механизмов, реагирующих на изменения в организме матери. Внешние и внутренние воздействия на материнский организм — табакокурение, прием психоактивных веществ, инфекционные процессы, психоэмоциональный стресс, а также нарушения пищевого рациона — способны индуцировать изменения плаценты. Они варьируют от трансформации ее морфологической структуры до нарушений генной экспрессии. Следствием таких нарушений может стать дисфункция сигнальных путей, обеспечивающих коммуникацию между матерью и плодом, что создает риски для нормального онтогенеза [61].

Для маточно-плацентарного взаимодействия характерен тонкий баланс провоспалительных и противовоспалительных сигналов. Хотя контролируемое воспаление обеспечивает борьбу с инфекциями, чрезмерные иммунные реакции могут приводить к усиленному воспалительному процессу, обуславливающему неблагоприятные исходы беременности, включая преэклампсию, хориоамнионит и задержку роста плода [62]. Мутации и полиморфизмы в генах, связанных с ангиогенезом, иммунными взаимодействиями на границе «мать — плод», гомеостазом и другими процессами, могут способствовать развитию плацентарных нарушений.

Естественные киллеры (*англ.* natural killer, NK) — специализированные лимфоидные клетки, получившие свое название из-за способности уничтожать опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации. У человека NK-клетки присутствуют в периферической крови (*англ.* peripheral blood NK, pbNK), и в большом количестве тканей имеют место тканерезидентные NK (*англ.* tissue-resident natural killer, trNK). Децидуальные NK (*англ.* decidual natural killer cells, dNK) — это NK-клетки, присутствующие в децидуальной оболочке на протяжении всей беременности, однако их доля наиболее высока в первом триместре (70 % от общего числа лимфоцитов). dNK-клетки экспрессируют такие гены, как *VEGFC* и *TGFB*¹, которые важны для ремоделирования спиральных артерий. Число децидуальных NK клеток уменьшается по мере прогрессирования беременности. По сравнению с dNK первого триместра, терминальные dNK фенотипически отличаются и при контакте с вирусной частицей становятся высокоцитотоксичным, что может увеличить риск преждевременных родов и инфицирования плода. Это может происходить при контакте с вирусом ВИЧ, цитомегаловирусом, вирусом гепатита С, токсоплазмой и объяснять, почему частота вертикальной передачи вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций остается низкой в первом триместре [63].

Хемокиновый рецептор 5-го типа (*англ.* C–C chemokine receptor type 5, CCR5) — ключевой провоспалительный рецептор, экспрессируемый на Т-лимфоцитах памяти, макрофагах,

¹ VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (*англ.* vascular endothelial growth factor). TGFB — трансформирующий фактор роста β (*англ.* transforming growth factor β).

дендритных клетках, а также плацентарном синцитиотрофобласте и клетках Хофбауэра, которые выполняют иммунологические функции во время беременности. CCR5 связывает хемокины и вызывает хемотаксис иммунных клеток, примечательно, что вирус ВИЧ-1 использует его для пенетрации в клетку [63]. CCR5-Δ32 — это генетический вариант гена CCR5, характеризующийся делецией 32 пар оснований, которая приводит к образованию нефункционального рецептора на поверхности иммунных клеток, обеспечивая высокую устойчивость к ВИЧ-1 у людей. В отдельных исследованиях показано, что наличие аллели Δ32 ассоциировано со снижением частоты развития преэклампсии [64]. Полиморфизмы CCR5 Δ32 и rs179987 ассоциированы с массой тела плода при рождении. Аллель Δ32 связана с более высокой массой тела при рождении у лиц европеоидной расы, не имеющих ВИЧ-инфекции. Кроме того, более низкая экспрессия CCR5 снижает риск плацентарной недостаточности, что подтверждено более высоким весом плода при рождении в группе плацент с имеющейся аллелью Δ32 [65].

Несмотря на то что CCR5 является основным корецептором для проникновения штаммов ВИЧ-1 в макрофаги, более высокий процент клеток, экспрессирующих CCR5, в первом и втором триместрах беременности не приводит к усилению *in vitro* репликации ВИЧ. Этот двухфазный эффект интересен и может быть обусловлен конкуренцией CCR5 с ингибирующими хемокинами *MIP1A* и *MIP1B*, а также *RANTES*¹ — ключевыми провоспалительными хемокинами, секретируемыми макрофагами, Т-клетками и NK-клетками, которые индуцированы репликацией ВИЧ-1 [66].

На ранних сроках беременности формирование и парез кровеносных сосудов плаценты происходит с участием *VEGF*, синтез которого строго регулируется сигнальными белками: проангиогенными (*VEGFA*, плацентарным фактором роста (англ. placental growth factor, *PlGF*)) и антиангиогенными (растворимой *fms*-подобной тирозинкиназой-1 (англ. soluble *fms*-like tyrosine kinase-1, *sFLT1*), растворимым эндоглином (англ. soluble endoglin, *sEng*). У беременных женщин с ВИЧ-инфекцией на ранних сроках беременности выявлена более низкая концентрация циркулирующих в крови *PlGF* и *sFLT1* по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты преждевременных родов и мертворождений. Таким образом, дисбаланс белков, регулирующих синтез *VEGF*, обуславливает неблагоприятные исходы беременности: выкидыш, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержку роста плода и мертворождение [67].

Согласно отдельным исследованиям, у женщин с преэклампсией в плацентах выявлено повышение концентрации матричной рибонуклеиновой кислоты *sFlt1*. Примечательно, что повышение концентрации *sFlt1* и *sEng* в крови матери наблюдалось почти за пять недель до начала развития преэклампсии. Избыток *sFlt1* при преэклампсии приводит к снижению концентрации *VEGF* и *PlGF* в крови и препятствует их биологической функции, результатом чего является развитие эндотелиальной дисфункции. В связи с этим соотношение *sFlt1/PlGF* — настоятельно рекомендуемый клинический инструмент для дифференциации различных гипертензивных синдромов, связанных с беременностью. Продолжаются попытки выявить взаимосвязь между проводимой при ВИЧ-инфекции АРВТ и концентрацией антиангиогенных факторов в плаценте и кровеносной системе при преэклампсии [68].

Антиген гистосовместимости человека (англ. human leukocyte antigen G, *HLA-G*) был впервые обнаружен в 1982 г. и получил свое окончательное название в 1990 г. Его уникаль-

¹ MIP — макрофагальный воспалительный белок (англ. macrophage inflammatory protein). RANTES — хемокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками (англ. regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted).

ность заключается в том, что он физиологически экспрессируется в плаценте (трофобласте), роговице, некоторых эпителиальных клетках тимуса и островковых клетках поджелудочной железы. В частности, *HLA-G* локализован и экспрессирован в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте, иммунных клетках плаценты (макрофагах, NK и Т-лимфоцитах) и плодных оболочках [69].

Антиген *HLA-G*, продуцируемый экстраэмбриональными тканями, способствует супрессии активности NK-клеток. Было обнаружено, что определенные комбинации однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в нетранслируемой области и регулирующих экспрессию *HLA-G*, чаще встречаются при преэклампсии, что может быть связано со снижением экспрессии *HLA-G* в трофобласте [70].

Формы *HLA-G* также могут играть роль в развитии инфекционных осложнений беременности. До настоящего времени не установлено, играет ли *HLA-G* защитную или патологическую роль при инфекциях у матери и плода. Так, концентрация растворимого *HLA-G* была повышена в крови женщин, чьи дети родились с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Кроме того, повышенная концентрация растворимого *HLA-G* в амниотической жидкости выявлена при развитии инфекционных осложнений у матери и плода [71]. В плацентах ВИЧ-инфицированных новорожденных экспрессия *HLA-G1* повышена в 3,95 раза по сравнению с ВИЧ-негативными детьми, рожденными от инфицированных матерей [72].

Фактор некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , *TNFA*) — это многофункциональный цитокин Т-хелпер 1-го типа (англ. T helper 1 cell, *Th1*) и один из важнейших воспалительных цитокинов, его синтез происходит в макрофагах при развитии воспаления и может быть активирован липополисахаридным эндотоксином. Во время беременности *TNFA* влияет на синтез гормонов, архитектуру плаценты и эмбриональное развитие. Также было показано, что повышение концентрации *TNFA* выявлено при развитии выкидыша и преэклампсии. Соотношение цитокинов *Th1* и *Th2* обеспечивает имплантацию эмбриона и нормальные исходы беременности. На ранних стадиях нормальной беременности провоспалительные цитокины *Th1* необходимы для стимуляции ангиогенеза для обеспечения имплантации эмбриона. Однако длительное воздействие цитокинов *Th1* может приводить к клеточно-опосредованному иммунному ответу и развитию самопроизвольного аборта. Полиморфизмы генов цитокинов потенциально способны увеличивать риск выкидыша, в частности полиморфизмы генов, связанных с провоспалительными цитокинами — *TNFA*, *IL-1*, *IL-6* и *IFN- γ* ¹. *TNFA* напрямую способствует повреждению тканей во время беременности, что продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, в которых *TNFA* активировал материнские моноциты на синцитиотрофобласте и индуцировал апоптоз. Концентрация *TNFA* в крови матери во время беременности увеличивается прямо пропорционально стадии беременности, а также в послеродовом периоде [73, 74].

Доказано, что повышенная концентрация *TNFA* связана с рядом осложнений беременности, в т.ч. гестационной артериальной гипертензии и гестационного сахарного диабета. Кроме того, повышенная концентрация *TNFA* может влиять на связь матери и плода, изменяя секреторный профиль плацентарных иммуномодулирующих факторов, что, в свою очередь, влияет на формирование материнского иммунного ответа. Недавние исследования выявили изменение соотношения цитокинов в плаценте женщины в первом триместре беременности: повышение концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), хемокинового лиганда 5 с C–C мо-

¹ ILs — интерлейкины (англ. interleukins). IFN- γ — интерферон γ (англ. interferon γ).

тивом (англ. chemokine C–C motif ligand 5, CCL5) и IL-10 в ответ на повышение концентрации материнского *TNFA*. В то время как концентрация IL-6 и IL-8 остается неизменной. Это может быть защитным механизмом плаценты в первом триместре беременности, направленным на поддержание функции трофобласта и подавление воспалительных процессов в межворсинчатом пространстве для защиты от инфекционных процессов в материнской крови [75].

Сравнивая клетки децидуальной ткани ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин, выявлено, что среди Т-лимфоцитов децидуальной оболочки плаценты ВИЧ-инфицированных родильниц присутствует большое количество наивных, эффекторных Т-клеток, также увеличено количество Т-клеток памяти. Существуют различия в профилях Т-клеток в ворсинках плаценты и пуповинной крови. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, наблюдается снижение количества кластера дифференцировки 4 (англ. cluster of differentiation 4, CD4) Т-клеток и увеличение количества CD8 Т-клеток. Повышенная концентрация CD8 Т-клеток, обнаруженных в ворсинках плаценты, была выявлена в капиллярной крови новорожденного. Количество CD8 Т-клеток в ворсинках было пропорционально материнской вирусной нагрузке [76].

CD8+ Т-клетки — это гетерогенное подмножество цитотоксических лимфоцитов, играющих ключевую роль в борьбе с инфекциями, особенно вирусными и внутриклеточными патогенами. Эти клетки обладают высокой миграционной способностью, поэтому их фенотипические и функциональные характеристики зависят от ткани, в которой они находятся. Примерно 50 % CD8+ Т-клеток периферической крови — наивные, однако подавляющее большинство децидуальных CD8+ Т-клеток — эффекторные Т-клетки, что указывает на их контакт с антигенами. В плацентах с признаками острого воспаления у женщин, родоразрешившихся преждевременно, доля истощенных CD8+ Т-клеток снижена. Эти данные свидетельствуют о том, что воспаление может реактивировать истощенные Т-клетки, приводя к неблагоприятным исходам, включая преждевременные роды. ВИЧ-инфекция связана с расширением системного пула эффекторных CD8+ Т-клеток. Женщины с высокой вирусной нагрузкой до начала АРВТ имеют повышенное количество CD8+ Т-клеток в децидуальной оболочке на момент родов. Хроническое воспаление, присутствующее при ВИЧ-инфекции, может реактивировать эффекторную функцию CD8+ Т-клеток во время беременности, тем самым повышая риски преждевременных родов. Кроме того, ВИЧ-инфекция связана с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 β и *TNFA*. Все эти факторы могут повышать риск преждевременных родов [77, 78].

CD4+ Т-клетки — ключевые участники адаптивного иммунного ответа, поскольку они играют неотъемлемую роль в развитии и активации В-клеток и CD8+ Т-клеток. CD4+ Т-клетки представляют собой гетерогенное подмножество, включающее: Т-хелперы: Th1, Th2, Th17, Th22; регуляторные Т-клетки; фолликулярные Т-клетки. В контексте беременности Th1 и Th2 изучены наиболее подробно. Это привело к созданию широко известной классической модели иммунной регуляции, которая предполагает сдвиг от Th1-к Th2-иммунному ответу для поддержания толерантности в паре мать-плод. Th1-клетки экспрессируют: IFN- γ , *TNFA*, IL-2, которые способствуют воспалению, что приводит к осложнениям беременности, в частности к преждевременным родам. Th2-клетки секретируют противовоспалительные цитокины, включая IL-4, IL-10 и IL-13. Эти цитокины подавляют развитие провоспалительных иммунных ответов и способствуют поддержанию материнско-плодовой толерантности. По данным исследований, у женщин с привычным невынашиванием беременности и выкидышами преобладают Th1-клетки. Одна из характерных черт

ВИЧ-инфекции — постепенное угнетение CD4+ Т-клеток и нарушение их гомеостаза, т. к. ВИЧ избирательно инфицирует и уничтожает CD4+ Т-клетки. АРВТ восстанавливает количество CD4+ Т-клеток. Однако в условиях хронической иммунной активации и иммунной дисрегуляции дисфункция CD4+ Т-клеток сохраняется. Вышеизложенное увеличивает риск преждевременных родов у женщин с ВИЧ-инфекцией [78, 79].

Заключение

Наличие ВИЧ-инфекции может неблагоприятно влиять на перинатальные исходы. Наличие коморбидных состояний у ВИЧ-инфицированных женщин, а именно туберкулеза, онкологических заболеваний, болезней крови и психических расстройств оказывает влияние на течение беременности, родов и послеродовый период. Перспективным направлением для исследований является изучение влияния ВИЧ на плаценту и ее генетические изменения, связанные с воздействием вируса и влиянием антиретровирусных препаратов. Исследование экспрессии генов в тканях плаценты у ВИЧ-инфицированных беременных представляет собой актуальную, сложную задачу, решение которой необходимо для расшифровки молекулярно-генетических механизмов вертикальной трансмиссии ВИЧ, патогенеза плацентарной дисфункции и разработки стратегий профилактики осложнений беременности и родов.

Список источников | References

1. Payagala S, Pozniak A. The global burden of HIV. *Clinics in Dermatology*. 2024;42(2):119–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2024.02.001>.
2. Zakharova AV, Kovalev VV, Osipchuk DO. Pregnancy and HIV: Global trends and experience of a regional perinatal center. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2025;(2):47–52. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/XZULCO>.
3. Yermukhanova L, Kuzembayev M, Salkhanova A, Narymbayeva N, Tazhieva A, Makhankbetkulova DN, et al. Exploring socioeconomic aspects in HIV research: A comprehensive bibliometric analysis (1992–2024). *Global Health Action*. 2025;18(1):2474787. DOI: <https://doi.org/10.1080/16549716.2025.2474787>.
4. Liang F, Ma D. Luminescence and catalytic properties of two nickel (II)-organic frameworks constructed by 5-substituted isophthalate and N-donor mixed ligands. *Journal of Molecular Structure*. 2020;1208:127814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127814>.
5. Pokrovsky VV, Ladnaya NN. Human immunodeficiency virus in the Russian Federation in 2023. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;14(3):21–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2024.14.3.21-9>.
6. Brooks KM, Scarsi KK, Mirochnick M. Antiretrovirals for human immunodeficiency virus treatment and prevention in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2023;50(1):205–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.10.013>.
7. Dude AM, Jones M, Wilson T. Human immunodeficiency virus in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2023;50(2):389–399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2023.02.010>.
8. Stranix-Chibanda L, Brooks K, Eke AC. Care of pregnant women living with human immunodeficiency virus. *Clinics in Perinatology*. 2024;51(4):749–767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.08.010>.
9. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2282–2294. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907736>.
10. Bilibaeva GZh, Ospanova DA, Khalmirzaeva MM. HIV infection in pregnant women and preconception preparation (literature review). *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2022;(1):7–17. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UWJQKL>.
11. Napyo A, Nankabirwa V, Mukunya D, Tumuhameye J, Ndeezi G, Arach AAO, et al. Prevalence and predictors for unintended pregnancy among HIV-infected pregnant women in Lira, Northern Uganda: A cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):16319. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73490-6>.
12. Ekarika E, Iheagwara C, Amadi AT, Ezeamii PC, Oluwalana MO, Ihuoma LC, et al. Social determinants and prevention strategies in the HIV epidemic: The National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (NCHHSTP) database analysis. *Cureus*. 2025;17(5):e84456. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.84456>.

13. Lagosha RYu, Dvoryansky SA, Poluektova OA. Pregnancy and childbirth in HIV infection. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022;(2):34–37. EDN: <https://elibrary.ru/HTBETA>.
14. Teklu T, Belina S, Chemir F, Tessema M, Yismaw W. Unintended pregnancy and associated factors among HIV positive women in Ilu Aba Bora zone, South Western Ethiopia: A facility-based cross-sectional study. *HIV/AIDS — Research and Palliative Care*. 2021;(13):197–203. DOI: <https://doi.org/10.2147/HIV.S288373>.
15. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1726–1737. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511691>.
16. Nesheim SR, FitzHarris LF, Lampe MA, Gray KM. Reconsidering the number of women with HIV infection who give birth annually in the United States. *Public Health Reports*. 2018;133(6):637–643. DOI: <https://doi.org/10.1177/0033354918800466>.
17. Haddad N, Robert A, Weeks A, Popovic N, Siu W, Archibald C. HIV in Canada — surveillance report, 2018. *Canada Communicable Disease Report*. 2019;45(12):304–312. DOI: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i12a01>.
18. Haddad N, Weeks A, Robert A, Totten S. HIV in Canada-surveillance report, 2019. *Canada Communicable Disease Report*. 2021;47(1):77–86. DOI: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v47i01a11>.
19. Nesheim SR, FitzHarris LF, Mahle Gray K, Lampe MA. Epidemiology of perinatal HIV transmission in the United States in the era of its elimination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(6):611–616. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002290>.
20. Riley MF. Including pregnant and lactating women in clinical research: Moving beyond legal liability. *Journal of the American Medical Association*. 2024;331(19):1619–1620. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6874>.
21. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2022;46:101368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101368>.
22. Ross A, Leong T, Avery A, Castillo-Duran M, Bonilla H, Lebrecht D, et al. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV Medicine*. 2012;13(2):98–106. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00945.x>.
23. Fleşeriu T, Meliţ L, Mărginean C, Pop A, Văsieşiu A. Maternal HIV infection and antiretroviral therapy in pregnancy: Implications for vertical transmission, fetal safety, and long-term infant outcomes. *Pathogens*. 2025;14(8):818. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens14080818>.
24. Nissim O, Spitznagel M, Kirk S, Tarleton J, Lazenby G. Effect of integrase strand transfer inhibitor use on time to HIV viral suppression before delivery. *Southern Medical Journal*. 2023;116(9):727–732. DOI: <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001602>.
25. Wamakima B, Diouf K, Modest A, Macharia A, Boikanyo K, Hanson SJ, et al. Pre-eclampsia rates in women with and without HIV in modern ART era in Botswana. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2026;101(3):241–248. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003791>.
26. Agudogo J, Jackson-Gibson M, Macharia A, Ranaweera I, Boikanyo K, Diseko M, et al. Adverse maternal obstetric outcomes by HIV status in Botswana: Data from the “Treat-All” HIV Era. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024;230(1): S74–S75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.129>.
27. Daniels B, Spooner E, Coutsooudis A. Getting to under 1 %verticalHIV transmission: Lessons from a breastfeeding cohort in South Africa. *British Medical Journal Global Health*. 2022;7(9):e009927. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009927>.
28. Hu F, Liang JJ, Lu JJ, Hu YF, Hu Y, Yu J, et al. Effects of antiretroviral therapy and HIV exposure in utero on adverse pregnancy and infant outcomes: A prospective cohort study in Guangzhou, China. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2019;32(10):719–729. DOI: <https://doi.org/10.3967/bes2019.092>.
29. Safronenko AV, Gantsgorn EV, Chernigovets LF, Sklyanaya EA, Chotiy VA. A look at the problem of comorbidity of HIV infection and tuberculosis. *Meditina*. 2021;9(3):91–98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-3-91-98>.
30. LaCourse SM, Cranmer LM, Bekker A, Steingart KR, Black D, Horne DJ, et al. Symptom screening for active tuberculosis in pregnant women living with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(1): CD012934. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012934>.
31. Salemi J, Salihu H. The prevalence of active tuberculosis infection among pregnant women is not increasing in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;217(4):490–491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.064>.
32. Hinga AN, Molyneux S, Marsh V. Towards an appropriate ethics framework for health and demographic surveillance systems (HDSS): Learning from issues faced in diverse HDSS in sub-Saharan Africa. *British Medical Journal Global Health*. 2021;6(1):e004008. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004008>.
33. Gazeley U, Reniers G, Romero-Prieto JE, Calvert C, Jasseh M, Herbst K, et al. Pregnancy-related mortality up to 1 year postpartum in sub-Saharan Africa: An analysis of verbal autopsy data from six coun-

- tries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2024;131(2):163–174. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17606>.
34. Pasha O, McClure EM, Saleem S, Tikmani SS, Lokangaka A, Tshefu A, et al. A prospective cause of death classification system for maternal deaths in low and middle-income countries: Results from the global network maternal newborn health registry. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(9):1137–1143. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15011>.
35. Berrueta M, Ciapponi A, Bardach A, Cairoli FR, Castellano FJ, Xiong X, et al. Scoping review collaboration group. Maternal and neonatal data collection systems in low and middle-income countries for maternal vaccines active safety surveillance systems: A scoping review. *BMC Journal Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):217. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03686-9>.
36. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: A narrative literature review. *International Health*. 2021;13(2):98–109. DOI: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa036>.
37. Jacobson DL, Neri D, Gaskins A, Yee L, Mendez AJ, Hendricks K, et al. Maternal anemia and preterm birth among women living with HIV in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(6):1402–1410. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa441>.
38. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):516–524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>.
39. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal iron deficiency: Implications for mothers and infants. *Neonatology*. 2019;115(3):269–274. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495978>.
40. Georgieff MK. Iron assessment to protect the developing brain. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155846>.
41. Rodionova IA, Mazurchuk TM, Muzakaev AD. Level of human potential development and informatization of society in the CIS. *Innovative Economy*. 2017;(2):11. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YUQCTN>.
42. Detlefs S, Powers JM. Anemia in pregnant women with HIV: Insights and implications about iron for all pregnant women and infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(6):1390–1391. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab056>.
43. Korn AK, Muzingwani L, O'Bryan G, Ensminger A, Boylan AD, Kafidi EL, et al. Cervical cancer screening and treatment, HIV infection, and age: Program implementation in seven regions of Namibia. *Public Library of Science One*. 2022;17(2):e0263920. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263920>.
44. Huang J, Chan SC, Pang WS, Mak FY, Fung YC, Lok V, et al. Incidence distributions, risk factors and trends of vaginal cancer: A global population based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2024;131(12):1660–1672. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17887>.
45. Menon S, Rossi R, Zdraveska N, Kariisa M, Acharya SD, Vanden Broeck D, et al. Associations between highly active antiretroviral therapy and the presence of HPV, premalignant and malignant cervical lesions in sub-Saharan Africa, a systematic review: Current evidence and directions for future research. *British Medical Journal Open*. 2017;7(8):e015123. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015123>.
46. Aziz H, Sattar AA, Mahmood H, Fatima S, Khurshid M, Faheem M. Prevalence of HPV types in HIV-positive and negative females with normal cervical cytology or dysplasia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023;37(4):e24851. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24851>.
47. Lycke KD, Kahlert J, Eriksen DO, Omann C, Pedersen LH, Sundtoft I, et al. Preterm birth following active surveillance vs loop excision for cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Journal of the American Medical Association Network Open*. 2024;7(3):e242309. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.2309>.
48. Amubomombe PP, Itsura P, Tonui PK, Orang'o EO, Odongo BE, Loehrer PJ, et al. Pregnancy outcomes among women with and without HIV infections who underwent excisional treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective cohort study in low-resource settings. *British Medical Journal Open*. 2026;16(2):e105559. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-105559>.
49. Brown LA, Majeed I, Mu W, McCann J, Durborow S, Chen S, et al. Suicide risk among persons living with HIV. *AIDS Care*. 2021;33(5):616–622. DOI: <https://doi.org/10.1080/09540121.2020.1801982>.
50. Kazakovtsev BA, Sidoryuk OV, Golubev NA, Ogryzko EV. HIV/AIDS and mental disorders: Epidemiology and comorbidity. *Mental Health*. 2022;17(3):3–10. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JVOBYU>.
51. Kapetanovic S, Dass-Brailsford P, Nora D, Talisman N. Mental health of HIV-seropositive women during pregnancy and postpartum period: A comprehensive literature review. *AIDS and Behavior*. 2014;18(6):1152–1173. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10461-014-0728-9>.
52. Sorkpor SK, Yigit I, Thompson RGA, Yang Y, Ouner JJ. Experienced and anticipated HIV-related stigma and depression among pregnant and postpartum women living with HIV in the Greater Accra Region of Ghana: The role of internalized HIV stigma. *BMC Journal Public Health*. 2025;25(1):3939. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-24950-z>.
53. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22):dev163428. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.163428>.

54. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1924. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01924>.
55. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, et al. Placental adaptation: What can we learn from birthweight: Placental weight ratio? *Frontiers in Physiology*. 2016;7:28. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00028>.
56. Ikumi NM, Malaba TR, Pillay K, Cohen MC, Madlala HP, Matjila M, et al. Differential impact of antiretroviral therapy initiated before or during pregnancy on placenta pathology in HIV-positive women. *AIDS*. 2021;35(5):717–726. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002824>.
57. Wright E, Audette MC, Ye XY, Keating S, Hoffman B, Lye SJ, et al. Maternal vascular malperfusion and adverse perinatal outcomes in low-risk nulliparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(5):1112–1120. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002264>.
58. Kala S, Dunk C, Acosta S, Serghides L. Periconceptional exposure to lopinavir, but not darunavir, impairs decidualization: A potential mechanism leading to poor birth outcomes in HIV-positive pregnancies. *Human Reproduction*. 2020;35(8):1781–1796. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa151>.
59. Ikumi NM, Matjila M, Gray CM, Anumba D, Pillay K. Placental pathology in women with HIV. *Placenta*. 2021;115:27–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.09.006>.
60. Yampolsky M, Shlakhter O, Deng D, Kala S, Walmsley SL, Murphy KE, et al. Exploring the impact of HIV infection and antiretroviral therapy on placenta morphology. *Placenta*. 2021;104:102–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.12.004>.
61. Chimbetete T, Buck C, Choshi P, Selim R, Pedretti S, Divito S, et al. HIV-associated immune dysregulation in the skin: A crucible for exaggerated inflammation and hypersensitivity. *Journal of Investigative Dermatology*. 2023;143(3):362–373. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.07.035>.
62. Shallie PD, Margolis D, Shallie OF, Naicker T. Placental 11 β -HSD2 downregulated in HIV associated preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020;142:103185. DOI: [10.1016/j.jri.2020.103185](https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103185).
63. Cariaco Y, Durán-Rodríguez AT, Almeida MPO, Silva NM. CCR5 contributes to adverse outcomes during malaria in pregnancy. *Cytokine*. 2023;162:156110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156110>.
64. Delahaye F, Do C, Kong Y, Ashkar R, Salas M, Tycko B, et al. Genetic variants influence on the placenta regulatory landscape. *Public Library of Science Genetics*. 2018;14(11):e1007785. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007785>.
65. Gurdol F, Yurdum LM, Ozturk U, Isbilen E, Cakmakoglu B. Association of the CC chemokine receptor 5 (CCR5) polymorphisms with preeclampsia in Turkish women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012;286(1):51–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2244-3>.
66. Johnson EL, Swieboda D, Olivier A, Enninga EAL, Chakraborty R. Robust innate immune responses at the placenta during early gestation may limit in utero HIV transmission. *Public Library of Science Pathogens*. 2021;17(8):e1009860. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009860>.
67. Smithmyer ME, Mabula-Bwalya CM, Mwape H, Chipili G, Spelke BM, Kasaro MP, et al. Circulating angiogenic factors and HIV among pregnant women in Zambia: A nested case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):534. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03965-5>.
68. Naicker T, Govender N, Abel T, Naidoo N, Moodley M, Pillay Y, et al. HIV associated preeclampsia: A multifactorial appraisal. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9157. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179157>.
69. Tantengco OAG, Richardson L, Lee A, Kammala A, Silva MC, Shahin H, et al. Histocompatibility antigen, class I, G (HLA-G)'s role during pregnancy and parturition: A systematic review of the literature. *Life*. 2021;11(10):1061. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11101061>.
70. Boulanger H, Bounan S, Mahdhi A, Drouin D, Ahriz-Saksi S, Guimiot F, et al. Immunologic aspects of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Global Reports*. 2024;4(1):100321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2024.100321>.
71. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends in Immunology*. 2017;38(4):272–286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.009>.
72. Moodley S, Bobat R. Expression of HLA-G1 at the placental interface of HIV-1 infected pregnant women and vertical transmission of HIV. *Placenta*. 2011;32(10):778–782. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.07.012>.
73. Ma J, Zhang X, He G, Yang C. Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: A case control study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15:83. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0300-3>.
74. Wang Q, Wang C. Comparison of the expression levels of TNF- α , IL-6, hsCRP and sICAM-1 inflammatory factors, bone mineral density and nutritional status between diabetic and normal pregnant women. *Cellular and Molecular Biology*. 2020;66(3):132–137. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.3.20>.

75. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):2922. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22062922>.
76. Ikumi NM, Pillay K, Tilburgs T, Malaba TR, Dzanibe S, Enninga EAL, et al. T-cell homeostatic imbalance in placentas from women with human immunodeficiency virus in the absence of vertical transmission. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(Suppl 6):S670-S682. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab192>.
77. Ngocho JS, Watt MH, Minja L, Knettel BA, Mmbaga BT, Williams PP, et al. Depression and anxiety among pregnant women living with HIV in Kilimanjaro region, Tanzania. *Public Library of Science One*. 2019;14(10):e0224515. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224515>.
78. Ikumi NM, Matjila M. Preterm birth in women with HIV: The role of the placenta. *Frontiers in Global Women's Health*. 2022;3:820759. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.820759>.
79. Wan Z, Zhou Z, Liu Y, Lai Y, Luo Y, Peng X, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;91(5):e12873. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12873>.

Информация об авторах

Анна Вячеславовна Захарова ✉ — акушер-гинеколог Областного перинатального центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anna_vip93@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5512-3554>

Владислав Викторович Ковалёв — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vvkovalev55@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

Дмитрий Олегович Осипчук — кандидат медицинских наук, член Королевского колледжа акушеров-гинекологов (MRCOG), независимый исследователь, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dosipchuk@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-9946>

Information about the authors

Anna V. Zakharova ✉ — Obstetrician-Gynecologist of the Regional Perinatal Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anna_vip93@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5512-3554>

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vvkovalev55@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

Dmitry O. Osipchuk — Candidate of Sciences (Medicine), Member of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (MRCOG), Independent Researcher, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dosipchuk@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-9946>

Рукопись получена: 14 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 12 мая 2026. Принята к публикации: 6 июля 2026.

Received: 14 April 2026. Revised: 12 May 2026. Accepted: 5 July 2026.

УДК 616.72-002.77-092:577.21

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.151><https://elibrary.ru/YPWJHG>

МикроРНК как регуляторы экспрессии интерлейкина-6 у пациентов с ревматоидным артритом

Павел Анатольевич Шестерня¹, Арина Дмитриевна Чернова¹✉,
Наталья Алексеевна Шнайдер¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

✉ lysovaarina@mail.ru

Аннотация

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — это цитокин-прототип, обладающий плеiotропной и избыточной функциональной активностью, который отвечает за созревание воспалительного инфильтрата, способствуя миграции нейтрофилов и инфильтрации мононуклеарных клеток, действует как хеморецептор для моноцитов в очаге воспаления. Эти механизмы играют важную роль в развитии и терапии ревматоидного артрита (РА). Малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) могут регулировать уровни ИЛ-6 в периферической крови и очаге воспаления путем регуляции экспрессии гена *IL6*, кодирующего этот цитокин. Понимание роли микроРНК при РА может помочь в поиске ключа к разработке инновационных методов диагностики и персонализированных подходов к лечению этого ревматологического заболевания. Цель настоящего обзора состоит в обновлении знаний об эпигенетических биомаркерах РА и систематизации результатов клинических исследований взаимосвязи между экспрессией циркулирующих микроРНК и уровнем циркулирующего ИЛ-6 у пациентов с РА. Авторами проведен поиск публикаций в наукометрических базах данных PubMed, ClinicalKey, Scopus, Cochrane Database, Google Scholar, eLibrary.ru с использованием ключевых слов и их комбинаций. Были проанализированы публикации за 2014–2025 гг., включая оригинальные клинические исследования РА. В результате этого описательного обзора показано, что циркулирующие микроРНК могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры РА. Однако пока внедрение результатов эпигенетических исследований в реальную клиническую практику ревматолога затруднено из-за неоднозначных результатов ранее проведенных исследований и необходимости учета как прямой, так и обратной взаимосвязи изменений уровней изученных циркулирующих микроРНК, а также уровней циркулирующего ИЛ-6 в крови у пациентов с РА.

Ключевые слова: эпигенетический биомаркер, ревматоидный артрит, патогенез, микроРНК, интерлейкин-6, фармакотерапия

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: МикроРНК как регуляторы экспрессии интерлейкина-6 у пациентов с ревматоидным артритом / П. А. Шестерня, А. Д. Чернова, Н. А. Шнайдер // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 151–174. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.151>. EDN: <https://elibrary.ru/YPWJHG>.

MicroRNAs as Regulators of Interleukin-6 Expression in Patients with Rheumatoid Arthritis

Pavel A. Shesternya¹, Arina D. Chernova¹✉, Natalia A. Shnayder¹

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

✉ lysovaarina@mail.ru

Abstract

Interleukin-6 (IL-6) is a prototype cytokine with pleiotropic and excessive functional activity. It regulates inflammatory infiltrate maturation, promotes neutrophil migration and mononuclear cell infiltration, and acts as a chemoreceptor for monocytes in the inflammation focus. These mechanisms are crucial in rheumatoid arthritis (RA) development and therapy. Small non-coding ribonucleic acids (microRNAs) can regulate IL-6 levels in peripheral blood and the inflammation focus by targeting the *IL6* gene expression. Understanding the role of microRNAs in RA can help develop innovative diagnostic methods and personalized treatment approaches. This review aims to update knowledge on epigenetic biomarkers of RA and systematize the results of clinical studies evaluating the relationship between circulating microRNA expression and circulating IL-6 levels in RA patients. The authors searched PubMed, ClinicalKey, Scopus, Cochrane Database, Google Scholar, and eLIBRARY.ru for relevant publications using specific keywords and their combinations. Publications from 2014 to 2025, including original clinical studies of RA, were analyzed. This descriptive review demonstrates that circulating microRNAs can be considered promising molecular biomarkers of RA. However, implementing epigenetic study results into routine rheumatological practice remains challenging due to the ambiguous results of previous studies and the necessity to account for both direct and inverse relationships between changes in specific circulating microRNAs and IL-6 levels in the blood of RA patients.

Keywords: epigenetic biomarker, rheumatoid arthritis, pathogenesis, microRNA, interleukin-6, pharmacotherapy

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Shesternya PA, Chernova AD, Shnayder NA. MicroRNAs as regulators of interleukin-6 expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):151–174. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.151>. EDN: <https://elibrary.ru/YPWJHG>.

© П. А. Шестерня, А. Д. Чернова, Н. А. Шнайдер, 2026

© P. A. Shesternya, A. D. Chernova, N. A. Shnayder, 2026

Список сокращений

ИЛ — интерлейкин; **ИЛ-6 Р** — рецептор интерлейкина-6

ММП — матриксные металлопротеазы

РА — ревматоидный артрит

РНК — рибонуклеиновые кислоты; **нкРНК** — некодирующие РНК; **микроРНК** — малые некодирующие РНК; **мРНК** — матричная РНК

ФНО-α — фактор некроза опухоли-α

–174G/C — полиморфизм промоторной области гена интерлейкина-6 –174 (англ. interleukin-6 gene promoter polymorphism –174G/C)

CCl — лиганд хемокин с CC-мотивом (англ. CC-motif chemokine ligand)

D2T — трудно поддающийся лечению (англ. difficult-to-treat)

DEPTOR — белок, содержащий DEP-домен и взаимодействующий с mTOR (англ. DEP domain-containing mTOR-interacting protein)

ERK — регулируемая внеклеточными сигналами киназа (англ. extracellular signal-regulated kinase)

HDAC4 — гистондеацетилаза 4 (англ. histone deacetylase 4)

IL6 — интерлейкин-6 (англ. interleukin-6)

ЯК — янус-киназа (англ. janus kinase)

K-Ras — гомолог онкогена вируса саркомы крысы Кирстен (*англ.* Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

NF-κB — ядерный фактор каппа-би (*англ.* nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

PI3K/Akt — фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B (*англ.* phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B)

PTEN — фосфатаза и гомолог тензина (*англ.* phosphatase and tensin homolog)

RANTES — белок, регулируемый при активации, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клеткам (*англ.* regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)

RT-qPCR — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (*англ.* reverse transcription quantitative polymerase chain reaction)

STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3 (*англ.* signal transducer and activator of transcription 3)

Th17 — Т-хелпер 17-го типа (*англ.* T-helper 17 cells)

Treg — Т-клетки (*англ.* regulatory T cells)

MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1 (*англ.* monocyte chemoattractant protein-1)

Введение

Некодирующие рибонуклеиновые кислоты (нкРНК) — это молекулы РНК, которые не транслируются в белки, но выполняют важные клеточные функции либо сами по себе, либо в комплексе с белками [1]. Среди них выделяют малые некодирующие РНК, или микроРНК, отличающиеся небольшой длиной (в среднем около 18–24 нуклеотидов). МикроРНК играют важнейшую роль в развитии ревматоидного артрита (РА) — участвуют в транскрипционной регуляции экспрессии генов и клеточных метаболических путей РА, модифицируют характер течения РА [2], а также могут изменяться под действием фармакотерапии. Известно, что микроРНК посредством модуляции экспрессии генов, влияют на пролиферацию синовиальных клеток [3] и продукцию матриксных металлопротеаз (ММП) в тканях синовиальной оболочки [4]. Эпигенетический контроль воспаления осуществляется предельно жестко. Малые некодирующие молекулы напрямую перепрограммируют работу генов, ответственных за секрецию медиаторов аутоиммунной агрессии. В результате концентрация провоспалительных цитокинов меняется синхронно — как в системном русле, так и непосредственно внутри пораженной синовиальной оболочки [2]. Главной мишенью этого молекулярного вмешательства выступает интерлейкин-6 (ИЛ-6). Его экспрессия подвергается многоуровневой ревизии: на этапе транскрипции и в ходе посттранскрипционного созревания матричной РНК [5]. Роль этого цитокина фундаментальна: он не просто детерминирует тяжелые системные проявления ревматоидного артрита [6], а выступает ключевым драйвером синдрома высвобождения цитокинов — специфического состояния, которое часто осложняет проведение таргетной Т-клеточной терапии [7].

Накопленный массив молекулярных данных радикально меняет статус малых РНК. Из фундаментальных регуляторов они эволюционируют в надежные эпигенетические биомаркеры [8]. Их клиническая валидация способна совершить переворот в ревматологии. Врачи получают реальный инструмент для прецизионного патогенетически обоснованного назначения препаратов, опираясь на уникальный транскриптомный профиль пациента.

Современная антицитокиновая стратегия бьет по сигнальной оси ИЛ-6 с математической точностью, разделяя мишени на внеклеточные и внутриклеточные компартменты. Как детально описывают С. Канг и др. (*англ.* S. Kang et al.) в своем обзоре таргетных подходов [9], тоцилизумаб и сарилумаб физически выключают мембранный рецепторный аппарат. Эта рецепторная

блокада одномоментно парализует как классическую передачу импульса, так и транс-сигналинг. Смещение терапевтического фокуса на непосредственную нейтрализацию самого лиганда реализовано в механизме действия олокизумаба. Конструирование стерического препятствия в сайте IIIa молекулы ИЛ-6 делает пространственную сборку гетеротримерного комплекса с сигнальным гликопротеином gp130 биофизически невозможной. Внутриклеточное пространство представляет собой еще одну зону фармакологического контроля. Использование малых молекул, ярким представителем которых является барицитиниб, направлено на обрыв терминальных путей проведения сигнала посредством супрессии фосфорилирования янус-киназ. Глубокая расшифровка патогенетических магистралей не транслировалась в ожидаемую персонализацию терапии. С. Канг и др. [9] обращают внимание на серьезный парадокс современной ревматологии: клиницисты вынуждены подбирать генно-инженерные препараты сугубо эмпирически. Ориентация происходит исключительно на рутинные биохимические маркеры воспалительного ответа, тогда как уникальный для каждого больного эпигенетический статус полностью исключается из алгоритма принятия решений.

Прогнозирование ответа на лечение дополнительно утяжеляется функциональным дуализмом, свойственным ИЛ-6. В фундаментальных работах Ю. Ёсида и Т. Танака (*англ.* Y. Yoshida et T. Tanaka) [10] акцентируется внимание на классическом пути передачи сигнала. Эта магистраль, ответственная за сохранение базового гомеостаза, строго ограничена пулом клеток, несущих мембранный рецептор интерлейкина-6 (ИЛ-6 R) (в первую очередь, это гепатоциты и макрофагальные элементы). Разрушительный потенциал цитокина раскрывается совершенно иначе. Опираясь на данные Ф. Пандольфи (F. Pandolfi) [11], можно утверждать, что агрессивное расплавление хряща опосредовано механизмом транс-сигналинга. После попадания в системный кровоток, ИЛ-6 формирует мобильный гетеродимер с растворимым рецептором ИЛ-6 R. В итоге иммунологически слепые клетки, физиологически лишенные ИЛ-6 R (включая эндотелиоциты, синовиальные фибробласты и хондроциты), внезапно становятся восприимчивыми к патологической стимуляции. Следствием этого выступает тотальная деструкция аваскулярных суставных тканей. Классический и транс-сигнальный пути неминуемо сходятся в одной точке, инициируя димеризацию универсального мембранного гликопротеина gp130. Это служит стартовым механизмом для последующего каскада: происходит стремительное фосфорилирование киназ пула янус-киназа (*англ.* janus kinase, JAK), включая изоформы JAK1, JAK2 и тирозинкиназа 2 (*англ.* tyrosine kinase 2, TYK2), что завершается ядерной транслокацией фактора сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 3 (*англ.* signal transducer and activator of transcription 3, STAT3). Такой процесс протекает не изолированно — он сопровождается одновременной гиперактивацией митоген-активируемого (митоген-активируемая протеинкиназа/регулируемая внеклеточными сигналами киназа (*англ.* extracellular signal-regulated kinase, ERK)) и фосфоинозитидного (фосфоинозитид-3-киназа (*англ.* phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/протеинкиназа B (*англ.* protein kinase B, Akt)) путей, которые многократно усиливают пролиферативные сигналы внутри пораженного компартмента. Эпигенетическая регуляция этого каскада посредством микроРНК осуществляется на посттранскрипционном уровне. Процессинг микроРНК начинается в ядре с синтеза первичных транскриптов микроРНК под действием РНК-полимеразы II, которые затем расщепляются комплексом Drosha-DGCR8¹ до пре-микроРНК. После экспорта в цитоплазму белком экспортин-5 нуклеаза

¹ Drosha-DGCR8 — рибонуклеаза III Drosha белок критического района синдрома Ди Джорджи 8 (*англ.* Drosha ribonuclease III DiGeorge syndrome critical region 8).

дайсер (*англ.* Dicer) формирует зрелый дуплекс. Одна из нитей дуплекса интегрируется в состав белкового комплекса RISC¹, ключевым компонентом которого выступают белки семейства Argonaute. Комплементарное связывание «сид-последовательности» (*англ.* siRNA — small interfering RNA) микроРНК с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR) матричных РНК генов-мишеней влечет за собой либо деградацию транскрипта, либо супрессию его трансляции, обеспечивая тонкую настройку интенсивности воспалительного ответа.

Повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с РА имеет межиндивидуальную вариабельность [5], что детерминировано генетически. Известно, что геномная последовательность ИЛ-6 является высокополиморфной, и промотор полиморфизма промоторной области гена интерлейкина-6 –174 (*англ.* Interleukin-6 gene promoter polymorphism –174G/C, —174G/C (rs1800795)) является одним из наиболее часто оцениваемых вариантов [12]. Понимание роли микроРНК как негативных регуляторов (ингибиторов) экспрессии ИЛ-6 у пациентов с РА может помочь в поиске ключа к разработке новых инновационных методов диагностики и подбора терапии при этом заболевании.

Целью настоящего обзора является систематизация результатов клинических исследований взаимосвязи экспрессии микроРНК и циркулирующего ИЛ-6 у пациентов с РА.

Материалы и методы

С использованием ключевых слов и словосочетаний (эпигенетический биомаркер, ревматоидный артрит, патогенез, микроРНК, ИЛ-6, фармакотерапия) был проведен поиск англоязычных и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, ClinicalKey, Scopus, Cochrane Database, Google Scholar, eLibrary.ru, проанализировали публикации, выпущенные с 2015 по 2025 г., включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с РА.

В общей сложности были проанализированы 657 публикаций, за исключением дублирующихся и публикаций с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 43 исследования, отвечающих цели и критериям поиска.

Исследования микроРНК проводились с использованием образцов крови, включая сыворотку, внеклеточные везикулы (экзосомы) плазмы крови, мононуклеары. МикроРНК идентифицировались в качестве биомаркеров РА и ответа на патогенетическую терапию РА путем изменения экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Результаты и обсуждение

Изменение паттерна микроРНК при РА

РА — актуальная проблема современной ревматологии, поскольку рост заболеваемости является общемировой тенденцией. По прогнозу к 2050 г. число больных РА в мире достигнет 31,7 млн человек, что на 80 % превышает аналогичный показатель в 2020 г. Несмотря на снижение смертности от РА, процент инвалидности среди пациентов продолжает расти [13]. Приблизительно 5–20 % пациентов с РА считаются трудно поддающимися лечению, что представляет собой серьезную клиническую проблему для ревматологов [14]. Термин «трудно поддающийся лечению» (*англ.* difficult-to-treat, D2T) впервые был предложен в 2018 г. и подразумевает под собой персистирующую активность заболевания, несмотря на применение большого арсенала препаратов [15]. Ранняя диагностика РА, включая его D2T-фенотип, является сложной задачей, а надежных молекулярных биомаркеров для клинического применения пока недостаточно [2, 8].

¹ RISC — РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (*англ.* RNA-induced silencing complex).

Паттерн циркулирующих микроРНК в системном кровотоке у пациентов с РА отличается от здоровых индивидуумов. МикроРНК являются ключевыми регуляторами экспрессии генов при РА, влияющими на функцию иммунных клеток, воспаление и разрушение суставов, также влияют на восприимчивость и прогрессирование РА, регулируют синтез белков острой фазы воспаления [6], воздействуя на такие пути, как ядерный фактор каппа-би (*англ.* nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и JAK-STAT, стимулируя пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов, способствуя иммунному дисбалансу, нарушая нормальный метаболизм костной ткани [3]. Патогенетический потенциал фибробластоподобных синовиоцитов при ревматоидном артрите во многом поддерживается автономными механизмами выживания и инвазивности, напоминая опухолевый фенотип. Ключевую роль в поддержании этой автономности играет фосфатазный регулятор фосфатаза и гомолог тензина (*англ.* phosphatase and tensin homolog, PTEN), выступающий естественным ингибитором сигнального пути PI3K/Akt. Снижение экспрессии PTEN, индуцируемое гиперрегуляцией miR-26a-5p¹, снимает блок с протеинкиназы B, активируя транскрипцию генов, ответственных за устойчивость к апоптозу, инвазию во внеклеточный матрикс и индукцию митотического цикла синовиоцитов. Параллельно дисфункция осей регуляции, таких как miR-128-3p/гистондеацетилаза 4 (*англ.* histone deacetylase 4, HDAC4), потенцирует ацетилирование гистонов и открывает доступ транскрипционным факторам к промоторам генов ММП (ММП-1, ММП-3, ММП-13). Провоспалительный сдвиг усугубляется потерей контроля над экспрессией гомолога онкогена вируса саркомы крысы Кирстен (*англ.* Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, K-Ras), транскрипт которого в условиях дефицита miR-let-7a накапливается в цитоплазме, избыточно активируя нижележащие киназы ERK1/2 и N-концевую киназу c-Jun JNK. Изменение экспрессии малых некодирующих РНК нарушает баланс дифференцировки иммунокомпетентных клеток в синовиальной среде, смещая вектор в сторону экспансии Т-хелперов 17-го типа (*англ.* T-helper 17 cells, Th17) за счет супрессии негативных регуляторов транскрипции (в частности, STAT3-зависимых путей под влиянием miR-21) и угнетения популяции регуляторных Т-клеток (*англ.* regulatory T cells, Treg), что закрепляет персистенцию аутоиммунного воспалительного инфильтрата и ускоряет деструкцию хрящевой и костной ткани. Это объясняет повышение интереса исследователей и клиницистов к этой теме в последние годы [2].

В 2007 г. впервые было продемонстрировано, что микроРНК могут быть вовлечены в молекулярные механизмы развития РА, когда в сыворотке крови пациентов были обнаружены аутоантитела, направленные против телец Гварньери — цитоплазматических структур для хранения и/или деградации матричной РНК (мРНК). Первыми изученными микроРНК, экспрессия которых изменялась у пациентов с РА, являются miR-16, miR-146a и miR-155 [16]. Позже были изучены тканевые и/или внеклеточные микроРНК, участвующие в развитии и прогрессировании РА, включая регуляцию определенных путей передачи сигналов провоспалительных цитокинов. Так, показано, что в некоторых клетках суставного компартмента при РА нарушается экспрессия некоторых микроРНК, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и активации лейкоцитов, которые участвуют в иммунологическом компоненте эффекторной синовиальной патологии, пролиферацией синовиоцитов и дифференцировкой остеокластов; гиперэкспрессия miR-let-7a, miR-26, miR-146a, miR-146b, miR-150 и miR-155 идентифицирована в клетках,

¹ miR — микроРНК (*англ.* micro-ribonucleic acid).

продуцирующих интерлейкин-17, что приводит к дифференцировке Th17 и способствует развитию РА, а гиперэкспрессия miR-146a, miR-155, miR-132 и miR-16 индуцирует увеличение количества моноклеарных клеток в периферической крови у пациентов с РА [16]. Исследование Маундера Д. и др. (англ. Maunder D. et al.) 2024 г. показало, что уровень экспрессии 28 циркулирующих в сыворотке крови микроРНК внеклеточного матрикса достоверно изменяется у пациентов с ранней стадией РА (но не с поздним дебютом РА) после коррекции на возраст и пол, что указывает на их прогностическую ценность [17]; при этом, уровни 13 циркулирующих микроРНК в ходе лечения метотрексатом различались у пациентов с ответом на лечение РА и у пациентов без ответа на лечение, из них 4 микроРНК (miR-212-3p, miR-338-5p, miR-410-3p и miR-537) играют важную роль в регуляции патогенного потенциала синовиальных фибробластов. Экспрессия циркулирующих микроРНК может изменяться в зависимости от стадии развития РА. Например, для ранней стадии заболевания характерна гипоекспрессия miR-16, miR-146a, miR-155 и miR-223 по сравнению со здоровым контролем, но по мере прогрессирования РА экспрессия этих микроРНК повышается [16], что позволяет рассматривать их в качестве эпигенетических биомаркеров ранней стадии РА. Исследования последних лет демонстрируют, что микроРНК участвуют в развитии различных звеньев патогенеза РА и прогрессировании заболевания у людей, включая: негативное влияние на синовиальные фибробласты (гиперэкспрессия miR-18a, miR-19, miR-121, miR-125b, miR-126, miR-143, miR-146a, miR-155, miR-203, miR-221, miR-222, miR-323, miR-338, miR-346, miR-522 и miR-663; гипоекспрессия miR-10b, miR-17, miR-20a, miR-22, miR-23b, miR-27a, miR-30-3p, miR-34, miR-124a, miR-140-5p, miR-152, miR-188-5p, miR-192, miR-199a, miR-204, miR-211, miR-212, miR-539, miR-650); негативное влияние на сигнальные пути и повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (гиперэкспрессия miR-17, miR-18a, miR-19a/b, miR-20, miR-92, miR-125b; гипоекспрессия miR-146a, miR-451); влияние на регуляцию иммунных и воспалительных реакций (положительные регуляторы Т-лимфоцитов с усилением иммунного ответа — гиперэкспрессия miR-let-7a, miR-16, miR-21, miR-26, miR-132, miR-146a, miR-146b, miR-150, miR-155, miR-323-3p; усиление воспалительной реакции — гиперэкспрессия miR-18, miR-125b, miR-146a, miR-155, miR-203, miR-323-3 p); влияние на реакцию синовиальной оболочки с увеличением скорости пролиферации и подавлением апоптоза (индукция клеточной пролиферации — гиперэкспрессия miR-126 и miR-650, гипоекспрессия miR-266, miR-29a, miR-124a, miR-137, miR-140-5p, miR-152, miR-192, miR-221 и miR-338-5p; ингибирование апоптоза — гиперэкспрессия miR-126 и miR-650); разрушение костной ткани за счет влияния на остеокластогенез и активность матричных металлопротеиназ (усиление генерации остеокластов — гиперэкспрессия miR-106b, miR-155, miR-223; активация матричных металлопротеиназ — гиперэкспрессия miR-203, гипоекспрессия miR-19a/b, miR-146a, miR-155) [2, 4, 16, 18]. МикроРНК модулируют механизмы восстановления гомеостаза Treg/Th17-клеток при РА [3]. Исследования циркулирующих микроРНК в патогенезе РА (рис. 1) и в прогнозировании ответа на терапию проводятся различными исследовательскими группами, что продемонстрировано в табличной форме, но представленная информация далеко не исчерпывается этими данными, поскольку количество эпигенетических исследований РА увеличивается с каждым годом.

Внедрение фундаментальных находок в повседневную работу ревматолога требует жесткой фильтрации данных. Рассматривать транскриптомный профиль как вещь в себе — заведомо ошибочный путь. В современных клинических руководствах постулируется, что

изолированная оценка эпигенетических маркеров без интеграции с валированными метриками активности заболевания (DAS28, CDAI, SDAI)¹ лишена практического смысла. Массив недавних когортных исследований выявил абсолютную синхронность. Уровни ключевых молекул (miR-146a, miR-155, miR-223) в системном кровотоке колеблются строго параллельно с титрами С-реактивного белка и скоростью оседания эритроцитов. Пациент входит в фазу обострения и амплитуда отклонений его микроРНК-профиля от здоровой нормы моментально достигает пиковых значений.



Рис. 1. Роль микроРНК в патогенезе ревматоидного артрита

Наличие аутоантител радикально перекраивает архитектуру внутриклеточной регуляции. Серопозитивный РА формирует уникальный молекулярный отпечаток. Циркуляция антител к циклическому цитруллиновому пептиду и ревматоидного фактора всегда сопряжена с экстремальной гиперэкспрессией miR-155 внутри мононуклеаров периферической крови. Серонегативные пациенты такого эпигенетического всплеска не демонстрируют. Фундаментальный механизм этого сдвига завязан на гиперактивации макрофагального звена. При контакте Fcγ-рецепторов с иммунными комплексами, несущими цитруллинированные аутоантигены, запускается внутриклеточный каскад, где молекула miR-155 берет на себя функцию бескомпромиссного амплификатора воспалительного сигнала. Продолжительность аутоиммунного воспаления выступает самостоятельным фактором, определяющим конфигурацию транскриптома. На этапе первичной клинической манифестации артрита происходит своеобразный регуляторный сбой — резервы защитных микроРНК резко истощаются. Утрата этого естественного молекулярного тормоза физически снимает запрет на деление, позволяя клонам аутореактивных лимфоцитов стремительно размножаться. В дальнейшем, по мере трансформации болезни в развернутую эрозивную стадию, внутриклеточный аппарат полностью меняет стратегию, демонстрируя тотальную инверсию изначального профиля. В тканях сустава запускается стойкая гиперрегуляция транскриптов, которые, выступая в роли прямых эпигенетических дирижеров, форсируют остеокластогенез и стимулируют неоангиогенез, обеспечивая формирование патологической сосудистой сети в области деструкции.

¹ DAS28 — индекс активности ревматоидного артрита по 28 суставам (англ. disease activity score 28); CDAI — клинический индекс активности болезни (англ. clinical disease activity index); SDAI — упрощенный индекс активности болезни (англ. simplified disease activity index).

Анализ независимых генетических баз обнажает выраженную неоднородность ключевых контроллеров. Традиционная парадигма рассматривает транскрипт miR-146a как важнейший клеточный супрессор, базовая задача которого — сдерживать гиперактивацию врожденного иммунитета. Мутантные локусы этой микроРНК признаны прямыми предикторами риска манифестации аутоиммунной агрессии. Однако клинические срезы демонстрируют сложную популяционную архитектуру. Как доказано в исследовании Х. Б. Хассин и др. (H. B. Hassine et al) [19], у тунисских пациентов структурные вариации miR-146a статистически повышают предрасположенность к заболеванию, но при этом «не оказывают прямого угнетающего воздействия на экспрессию гена-мишени IRAK1¹ в системном кровотоке» [19]. Для пациентов европеоидной расы, согласно данным Ю. Б. Али (Y. B. Ali) [20], характерен гораздо более агрессивный паттерн. В этой когорте полиморфизмы miR-146a работают в жестком генетивном синергизме с мутациями промоторной зоны ИЛ-6, что на старте предопределяет массивную деструкцию костной ткани. Количественная оценка транскриптома методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (*англ.* reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) выявляет дополнительный временной парадокс. В мононуклеарах пациентов с нелеченым ранним артритом концентрация miR-146a супрессора достигает критического минимума. И только по мере глубокой хронизации воспаления, когда синовия тотально инфильтрируется макрофагами, клетка вынужденно включает механизм запоздалой компенсаторной гиперрегуляции. Транскрипт накапливается в огромных количествах, но его защитная функция полностью нивелируется огромным избытком провоспалительных лигандов.

Диаметрально противоположный вектор активности присущ miR-155. Это абсолютный промоутер аутоиммунной деструкции. У пациентов, не получавших генно-инженерные препараты, концентрация этой молекулы в сыворотке и синовии бьет все референсные рекорды. Ее количественный профиль математически точно совпадает с числом припухших суставов и интенсивностью доплеровского сигнала при ультразвуковом исследовании картировании активного синовиита. Модели коллаген-индуцированного артрита дают однозначный ответ: нокаут гена miR-155 парализует генерацию аутореактивных В-клеток, обрушивает титры ИЛ-6 и спасает хрящ от эрозирования. Для реальной клинической практики это имеет критическое значение. В протоколах ведения пациентов указано, что персистирующая гиперэкспрессия miR-155 на фоне базового приема метотрексата является ранним предиктором терапевтической неудачи, требующим экстренной эскалации до ингибиторов янус-киназы или моноклональных антител.

Поиск неинвазивных биомаркеров выдвинул молекулу miR-223 на первый план. Физиологически ее экспрессия прочно связана с миелоидном ростком. РА ломает этот механизм, провоцируя парадоксальный взлет транскрипта внутри Т-лимфоцитов. Итог закономерен: жесткое угнетение инсулиноподобного фактора роста 1 сопровождается обвалом синтеза противовоспалительного ИЛ-10 [21]. Одновременно в макрофагах эта же микроРНК физически блокирует сигнальную ось арилкарбонового рецептора, растормаживая выброс цитокинов [22]. Комбинированная диагностика здесь демонстрирует высокую эффективность. Количественный скрининг miR-223 в связке с фактором лиганд, индуцирующих пролиферацию на порядок превосходит по точности рутинный анализ на С-реактивный белок [23]. Независимые ROC-анализы² фиксируют площадь под кривой AUC (*англ.* area under the curve)

¹ IRAK1 — киназа 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (*англ.* Interleukin-1 receptor-associated kinase 1).

² ROC-анализ — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic).

стабильно выше 0,85. Чувствительность и специфичность такой тест-системы при дифференцировке раннего РА и неясного олигоартрита безупречны.

Локальное разрушение костной ткани подчиняется обособленным эпигенетическим приказам. Здесь доминирует miR-203. Транскриптомный анализ синовиальных фибробластов, собранных прямо из операционных у пациентов с терминальной стадией разрушения суставов, выявляет массивную гиперэкспрессию этой молекулы. Транскрипт работает как прямой индуктор. Он заставляет клетки непрерывно секретировать ИЛ-6 и ММП-1 (главный фермент, растворяющий коллагеновый каркас хряща) [24]. Искусственная блокада miR-203 антисмысловыми олигонуклеотидами *in vitro* поворачивает болезнь вспять. Репрессорный протеин транскрипционный фактор 1, содержащий НМГ-бокс полностью восстанавливает свою экспрессию. Бесконтрольное деление фибробластов прекращается, а концентрация агрессивных цитокинов в культуральной среде мгновенно падает [25]. Клинические наблюдения подтверждают: базовый сывороточный уровень miR-203 обладает предиктивной ценностью при инициации терапии блокаторами рецепторов ИЛ-6. Пациенты с экстремально высокими стартовыми значениями этого транскрипта достигают клинической ремиссии на фоне тоцилизумаба гораздо медленнее, требуя инфузий в максимальных терапевтических дозировках.

МикроРНК	Эффекты	Автор, год
miR-let-7a	Гиперэкспрессия miR-let-7a нацелена на ген <i>K-Ras</i> , ERK1/2 и JNK; ассоциирована со снижением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6). Гипоэкспрессия miR-let-7a у пациентов с РА индуцирует повышение продукции провоспалительных цитокинов и прогрессирование заболевания.	Lai N. S. et al., 2015 [26] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27] Kmiolek T. et al., 2022 [28]
miR-10a	Гиперэкспрессия miR-10a индуцирует повышение продукции медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , ИЛ-1 β , MCP1) и матричных металлопротеиназ (ММП1 и ММП13), играющих важную роль в развитии и прогрессировании РА. Изменение экспрессии miR-10a модифицирует дифференцировку клеток Th17, которые важны для развития РА	Mu N. et al., 2016 [29] Wu W. et al. 2016 [30] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-16	Гиперэкспрессия miR-16 ассоциируется с активностью РА (повышением СОЭ, количеством болезненных ощущений в суставах, повышением уровня СРБ и повышением оценки по шкале DAS28)	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-21	Гипоэкспрессия miR-21 индуцирует повышение соотношения Th17 и Treg, повышение экспрессии STAT3, важно для дифференцировки Th17. Гиперэкспрессия miR-21 индуцирует повышение NF- κ B и пролиферацию клеток	Chen Y, et al., 2016 [31] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-22	Гипоэкспрессия miR-22 ассоциирована с гиперпродукцией CYR61 (белка внеклеточного матрикса), пролиферацией клеток и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6)	Zhang C. et al., 2020 [32] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-23b	Гипоэкспрессия miR-23b ассоциирована с повышением продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-17 и ИЛ-1 β), изменяет активность TGF- β -активируемой киназы 1/MAP3K7, связывающей белки 2 (TAB2), TAB3 и ингибирующей IKK- α в RASFs, что в совокупности играет важную роль в патогенезе и прогрессировании РА	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]

МикроРНК	Эффекты	Автор, год
miR-24	Гиперэкспрессия miR-24 ассоциирована с повышением уровня СРБ, оценки по шкале DAS28, оценки боли по ВАШ; усиливает локальный и системный воспалительный ответ за счет повышения продукции фермента фурина, играющего важную роль в обработке TGF- β 1 и поддержании периферической толерантности	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-26a	Гиперэкспрессия miR-26a индуцирует дифференцировку Th-17, активирует PI3K/Akt, воздействуя на PTEN в RASF; индуцирует пролиферацию, переход G1/S, инвазию и устойчивость к апоптозу при RASF	Huang Z. et al., 2019 [33] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-27a	Гипоэкспрессия miR-27a ассоциирована с избыточной продукцией FSTL1, который играет одну из ключевых ролей в развитии РА. Гиперэкспрессия miR-27a ингибирует продукцию металлопротеиназ (ММП2, ММП9 и ММП13) и белков семейства Rho (Rac1, CDC42 и RhoA); ингибирует продукцию TLR4 и NF- κ B; ингибирует миграцию клеток и инвазию RASF	Shi D. L. et al., 2016 [34] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-29a	Гипоэкспрессия miR-29a, которая нацелена на SIRT1, ассоциирована с усилением пролиферации и устойчивостью к апоптозу	Niederer F. et al., 2011 [35] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-30a	Гипоэкспрессия miR-30a ассоциирована с повышением продукции BECN-1 и снижением апоптоза в синовиальной оболочке при РА	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-30a-3p	Гиперэкспрессия miR-30a-3p воздействует на BAFF, ингибируя его синтез и высвобождение. Гипоэкспрессия miR-30a-3p ассоциирована с повышением высвобождению BAFF, повышению выживаемости В-клеток и аутоиммунному ответу у пациентов с РА	Alsaleh G. et al., 2014 [36] Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-34a	Гипоэкспрессия miR-34a ассоциирована с увеличением продолжительности жизни клеток и усилением воспаления и деструкции в суставах у пациентов с РА	Wu H. et al., 2021 [37]
miR101-3p	Гипоэкспрессия miR101-3p ассоциирована с повышением продукции PTGS2, которая индуцирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию, ингибирует апоптоз	Wei Q. et al., 2020 [38, 39]
miR-124a	Гиперэкспрессия miR-124a приводит к ингибированию продукции MCP-1, CDK2 и VEGF, что приводит к снижению ангиогенеза и воспаления и усилению апоптоза в RASF. Гипоэкспрессия miR-124a ассоциирована с повышением продукции MCP-1 и привлечением моноцитов в воспаленные суставы; активацией сигнального пути PIK3/Akt/NF- κ B и гиперпродукцией TNF- α и ИЛ-6	Yang B. et al., 2019 [40]
miR-128-3p	Гиперэкспрессия miR-128-3p ассоциирована с усилением пролиферации, миграции и инвазии, а также с воспалением и устойчивостью к апоптозу в RASFs. Она нацелена на HDAC4 в RASF, а ось miR-128-3p/HDAC4 регулирует развитие РА по пути АКТ/mTOR	Peng T. et al., 2021 [41]
miR-132	Гиперэкспрессия miR-132 ассоциирована с локальным и системным воспалительным ответом при РА	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-137	Гиперэкспрессия miR-137 ингибирует пролиферацию, инвазию, миграцию и экспрессию провоспалительных цитокинов; она нацелена на CXCL12/SDF1 в RASF	Du J. et al., 2018 [42]

МикроРНК	Эффекты	Автор, год
miR-143	Гиперэкспрессия miR-143 ингибирует продукцию IGFBP5, что приводит к повышению чувствительности RASF к стимуляции TNF α ; повышает активность ИЛ-6 и NF- κ B в этих клетках	Hong B. K. et al., 2017 [43]
miR-150	Гиперэкспрессия miR-150 активирует клетки, продуцирующие провоспалительный цитокин ИЛ-17, повышает активность РА и разрушение суставов	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27]
miR-152	Гипоэкспрессия miR-152 ассоциирована с повышением пролиферации клеток, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, и ИЛ-8), ингибированием апоптоза RASF.	Guo J. et al., 2018 [44]
miR-155	Гиперэкспрессия miR-155 индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α); участвует в дифференцировке Th17, созревании В-клеток, управляемых антигенами. Гипоэкспрессия miR-155 ассоциирована со снижением системного уровня ИЛ-6 и ИЛ-17	Ebrahimiyan H. et al., 2021 [27] Kmiołek T. et al., 2022 [28]
miR-203	Гиперэкспрессия miR-203 способствует разрушению суставов при РА за счет увеличения секреции синовиальными фибробластами провоспалительных медиаторов (ИЛ-6 и MMP-1); служит биомаркером для прогнозирования ответа на лечение тоцилизумабом у пациентов с РА	Moran-Moguel M. C. et al., 2018 [24] Wang L. et al., 2021 [25] Kmiołek T. et al., 2022 [28]
miR-223	Гиперэкспрессия miR-223 нарушает опосредованную IGF-1 выработку ИЛ-10 в активированных Т-клетках при РА, что способствует дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами; рассматривается как диагностический и прогностический биомаркер РА	Lu M. C. et al., 2014 [21] Ogando J. et al., 2016 [22] Moran-Moguel M. C. et al., 2018 [24] Taha M. et al., 2020 [23] Kmiołek T. et al., 2022 [28]
miR-338-5p	Гиперэкспрессия miR-338-5p, ингибируя ADAMTS-9, вызывает остановку клеточного цикла на стадии G0/G1 и подавляет биологические функции RASF	Kmiołek T. et al., 2022 [28]

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; TNF — фактор некроза опухоли (*англ.* tumor necrosis); DAS28 — шкала активности заболевания в 28 суставах (*англ.* disease activity score 28); CYR61 — богатый цистеином ангиогенный индуктор 61 (*англ.* cysteine-rich angiogenic inducer 61); IKK- α — субъединица α -киназы ядерного фактора каппа-би (*англ.* Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit- α); BECN — Беклин-1 (*англ.* Beclin); TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста бета-1 (*англ.* transforming growth factor beta-1); FSTL1 — фоллистатиноподобный белок 1 (*англ.* follistatin-like protein 1); TLR4 — толл-подобный рецептор 4 (*англ.* toll-like receptor 4); BAFF — фактор, активирующий В-клетки (*англ.* B-cell activating factor); PTGS2 — простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (*англ.* prostaglandin-endoperoxide synthase 2); MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* monocyte chemoattractant protein-1); CXCL12/SDF1 — хемокиновый лиганд С мотивом C-X-C 12/фактор 1, полученный из стромальных клеток (*англ.* chemokine C-X-C motif ligand 12/stromal cell-derived factor 1); IGFBP5 — инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 5 (*англ.* insulin-like growth factor-binding protein 5).

МикроРНК и провоспалительный цитокин ИЛ-6

ИЛ-6 не функционирует изолированно, его эффекты жестко интегрированы в сложную сетевую архитектуру цитокинового каскада, где доминирующее положение занимает воспалительная триада: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1 β и ИЛ-6. Понимание механизмов эпигенетического контроля требует оценки перекрестной реактивности микроРНК, воздействующих на общие внутриклеточные хабы этой сети. ФНО- α и ИЛ-1 β являются мощными индукторами транскрипции гена *IL-6* в синовиальных фибробластах и макрофагах через активацию фактора NF- κ B. Поддержание клеточного гомеостаза бази-

руется на жестких петлях отрицательной обратной связи. Любая провоспалительная атака физиологически компенсируется немедленной транскрипцией miR-146a. Эта молекула берет на себя роль молекулярного предохранителя. Она комплементарно захватывает транскрипты ключевых сигнальных белков — IRAK1 и TRAF6¹. Передача импульса к ядерному фактору NF-κB физически обрывается. Синтез ИЛ-6 парализуется на старте. Однако РА радикально разрушает этот барьер. Согласно актуальным догмам молекулярной патологии, в условиях персистирующей аутоиммунной агрессии защитный ресурс компенсаторных микроРНК тотально истощается, оказываясь неспособным сдержать колоссальное давление активирующих лигандов.

Функциональная архитектура микроРНК отличается выраженной плеiotропностью. Отдельный транскрипт способен синхронно глушить несколько независимых цитокиновых узлов. Показательна деградация miR-124a внутри синовиального компартмента. Падение ее экспрессии наносит двойной удар по локальному иммунитету. Снимается жесткая репрессия с мембранного рецептора ИЛ-6 R. Клетки-мишени приобретают патологическую гиперчувствительность к малейшим дозам циркулирующего цитокина. Параллельно в цитоплазме начинает бесконтрольно копироваться мРНК ФНО-α. Запускается катастрофический сценарий самоподдерживающейся амплификации. Экстремальные концентрации ФНО-α заставляют ткани безостановочно генерировать ИЛ-6. Секретируемый медиатор немедленно активирует механизм транс-сигналинга. В полость пораженного сустава агрессивно стягиваются интактные пулы лейкоцитов. Попадая в эпицентр цитокинового шторма, мигрировавшие иммунные клетки моментально проходят процедуру глубокого эпигенетического перепрограммирования. Транскрипция защитных микроРНК в них наглухо блокируется. Воспалительное кольцо окончательно замыкается. Разорвать этот порочный круг мономолекулярным воздействием крайне сложно, что частично объясняет сохранение остаточной активности заболевания у когорты пациентов, получающих таргетные препараты.

Хотя большинство микроРНК находятся внутри клеток, они также могут функционировать во внеклеточном пространстве, практически во всех известных биологических жидкостях, включая периферический кровоток. Как продемонстрировано в табличной форме, взаимосвязь между изменением уровня экспрессии некоторых микроРНК и изменением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при РА активно изучается, она может быть отправной точкой не только для прогнозирования ответа на патогенетическую терапию и оценки риска развития D2T-фенотипа РА [23, 24, 27, 28], но и для разработки лекарственных препаратов нового поколения [45].

Большой интерес исследователей вызывает взаимосвязь между экспрессией циркулирующих микроРНК и уровнем ИЛ-6, поскольку этот плеiotропный цитокин участвует в регуляции иммунного ответа, кроветворения и воспаления, запуская свою сигнальную систему посредством связывания с трансмембранным рецептором [10, 11]. Неконтролируемая постоянная гиперпродукция ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии основных симптомов РА (рис. 2): вызывает и поддерживает местное воспаление суставов; индуцирует дифференцировку активированных В-клеток в клетки, продуцирующие антитела; способствует разрушению суставов, стимулируя синовиоциты и остеокласты; вызывает системный воспалительный ответ, индуцируя увеличение уровней биомаркеров реакции острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, фибриноген, гепсидин, интерферон β2. В отличие от ряда других провоспалительных цитокинов, ИЛ-6 может

¹ TRAF6 — адаптерный белок и убиквитинлигаза (англ. TNF receptor-associated factor 6).

активировать клетки как через мембранные (ИЛ-6Р), так и через растворимые рецепторы (растворимый ИЛ-6 Р), тем самым расширяя число типов клеток, реагирующих на этот цитокин и поддерживающих локальный и системный воспалительные ответы [10].

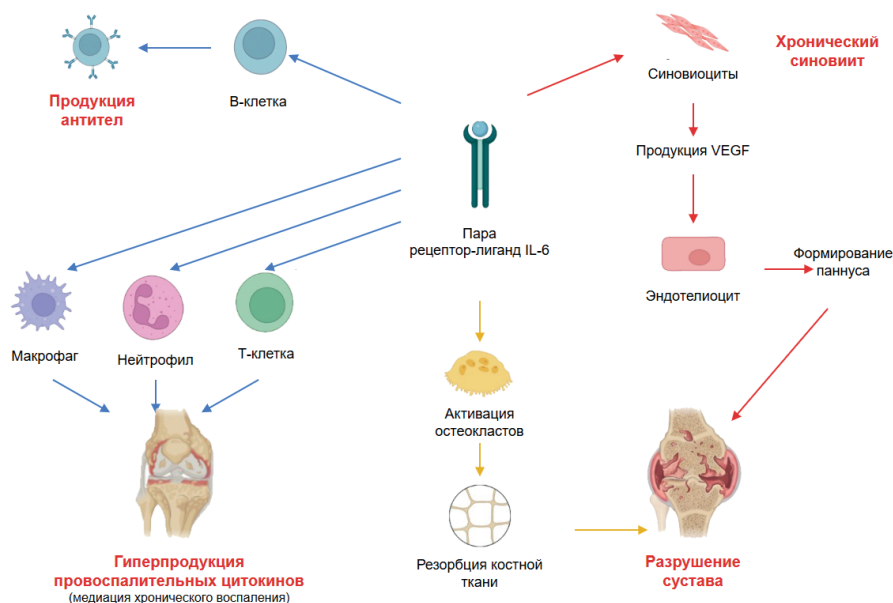


Рис. 2. Роль ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита

Для РА характерен персистирующий высокий уровень циркулирующего ИЛ-6 в крови, но показатели у разных пациентов и на разных стадиях развития заболевания могут быть неоднородными, что детерминировано генетически. Геномная последовательность ИЛ-6 является высокополиморфной, и промотор -174G/C (rs1800795) является одним из наиболее часто оцениваемых гиперпродуцирующих однонуклеотидных вариантов [46]. Продукция ИЛ-6 может регулироваться на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, однако пока недостаточно ясно, регулируется ли ИЛ-6 и каким образом на посттранскрипционном уровне с помощью микроРНК. Известно, что одна микроРНК может регулировать несколько или даже сотни генов, за исключением гена, кодирующего ИЛ-6 [3], которые могут быть ответственными за развитие РА [47]. Например, miR-17–92 нацелена не только на ген ИЛ-6, но и на гены ММП1, ИЛ-8, MCP-1, RANTES¹), ингибируя их регулирование [16].

В то же время, исследования последних лет демонстрируют, что уровни циркулирующего ИЛ-6 у пациентов с РА могут быть взаимосвязаны с экспрессией различных циркулирующих микроРНК, которые как стимулируют, так и подавляют воспаление (табличная форма). Некоторые микроРНК могут непосредственно ингибировать продукцию ИЛ-6, в то время как другие (например, miR-155) могут стимулировать продукцию ИЛ-6, воздействуя на гены, которые подавляют воспаление. Так, Андонян Б. Дж. и др. (англ. Andonian B. J. et al.) показали, что у пациентов с серопозитивным и/или эрозивным РА уровень циркулирующей miR-143 прямо коррелировал с уровнем циркулирующего ИЛ-6 в плазме крови [48]. Напротив, повышение уровня miR-17 приводит к снижению продукции ИЛ-6 при РА, уменьшая воспаление и эрозию костей, напрямую воздействуя на сигнальный путь JAK/STAT

¹ MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1 (англ. monocyte chemoattractant protein-1); RANTES — белок, регулируемый при активации, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клеткам (англ. regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted).

в фибробластоподобных синовиоцитах [49]. Показано, что гиперпродукция ИЛ-6 индуцируется гиперэкспрессией miR-21 [50], miR-23b [51], miR-146a [19, 20], miR-155 [52], miR-203 [53], miR-222 [54], miR-223 [54], miR-421 [55]. Показано, что miR-124 подавляет сигнальный путь ИЛ-6, ингибируя экспрессию ИЛ-6 Р, и впоследствии блокирует последующее фосфорилирование [3]. Гиперпродукция miR-147 повышает синовиальное воспаление и разрушение суставов, что может быть связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, и повышение экспрессии генов лиганд хемокина с СС-мотивом (*англ.* СС-motif chemokine ligand, CCL) и белок, содержащий DEP-домен и взаимодействующий с mTOR (*англ.* DEP domain-containing mTOR-interacting protein, DEPTOR) [56]. Однако, гипокспрессия miR-16, miR-21 и ее эпитопов, miR-22 и miR-221 потенциально нарушает цикл обратной связи, который помогает регулировать продукцию ИЛ-6 и приводит к гиперпродукции этого провоспалительного цитокина, способствуя развитию тяжелого синовиита и разрушению костей у пациентов с РА [18, 57]. С другой стороны, ИЛ-6 индуцирует гиперэкспрессию miR-21-5p, что в свою очередь влияет на множество патогенетических механизмов, связанных с фибробластоподобными синовиоцитами у пациентов с РА [58]. Гипокспрессия miR-126, miR-148a и miR-223 в нейтрофилах у пациентов с РА приводит к увеличению количества мРНК, связанных с миграцией, воспалением и выживанием клеток, снижением активности генов, участвующих в процессинге микроРНК, влиянием антигенпрезентирующих клеток и некоторых цитокинов, таких как ИЛ-6 [59].

Систематизированные данные результатов проанализированных нами исследований о взаимосвязи изменения уровня экспрессии циркулирующих микроРНК с продукцией циркулирующего ИЛ-6 представлены в табличной форме. Эта взаимосвязь может осуществляться как через цикл прямой, так и обратной связи.

Экспрессия микроРНК	Продукция ИЛ-6	Ссылка
Гиперэкспрессия miR-10a miR-128-3p miR-132 miR-143 miR-147 miR-155 miR-203 miR-221-3p miR-223 miR-421	Гиперпродукция ИЛ-6 (цикл прямой связи)	[19–24, 28, 41, 48, 53–55, 60]
Гиперэкспрессия miR-17 miR-17-92	Гипопродукция ИЛ-6 (цикл обратной связи)	[16, 49]
Гипокспрессия let-7g-5p miR-17-5p miR-26b-5p miR-26b miR-124 miR-144-3p miR-449a miR-494 miR-548a-3p	Гипопродукция ИЛ-6 (цикл прямой связи)	[49, 61–67]

Экспрессия микроРНК	Продукция ИЛ-6	Ссылка
Гипоэкспрессия miR-let-7a miR-16 miR-21 и ее эпитопы miR-22 miR-23b miR-124a miR-152 miR-221 miR-363	Гиперпродукция ИЛ-6 (цикл обратной связи)	[18, 26–28, 45, 57]

Неоднородность регистрируемых уровней экспрессии одних и тех же микроРНК в различных когортных исследованиях обусловлена комплексом методологических и биологических факторов, создающих препятствия для их прямой валидации в качестве клинических биомаркеров. Серьезной проблемой остается выбор биологического компартмента для экстракции нуклеиновых кислот: профили некодирующих молекул в цельной крови, изолированной сыворотке, бесклеточной плазме и внеклеточных везикулах (экзосомах) демонстрируют расхождения. Защита нуклеиновых кислот от агрессивных эндогенных рибонуклеаз — базовая задача преаналитического этапа. Изоляция экзосомальной фракции успешно решает эту проблему. Более того, такой компартмент служит точным молекулярным зеркалом: он отражает векторы целенаправленного транспорта везикул от синовиальной оболочки прямо в системный кровоток. Со свободными пулами микроРНК ситуация обстоит иначе. В лабораторной практике принято считать, что циркулирующие вне везикул транскрипты зачастую представляют собой тривиальный артефакт — следствие неспецифического клеточного лизиса либо гемолиза, неизбежно сопровождающего процедуру фракционирования крови *in vitro*. Тотальное отсутствие единых стандартов нормирования для количественной RT-qPCR умножает эту вариабельность. Мировые лаборатории используют совершенно разные эндогенные контроли. В ход идут малые ядерные РНК U6, маркеры RNU44 и RNU48. Опора на константные молекулы вроде miR-16 вообще признана ошибочной, т.к. ее экспрессия нестабильна на фоне системного воспалительного ответа. Подобный хаос в выборе референсов делает сопоставление количественных данных между клиниками невозможным. Внедрение синтетических спайк-ин контролей (наподобие cel-miR-39 из *C. elegans*) купирует проблему оценки качества экстракции лишь частично. Межиндивидуальный разброс фонового пула РНК остается слепым пятном. Вывод очевиден: эпигенетический скрининг требует бескомпромиссной, жесткой унификации всех аналитических протоколов.

В профильной среде не утихают методологические дискуссии вокруг трактовки данных из разных фракций плазмы. Биологическая роль и фармакокинетика экзосомальных транскриптов фундаментально отличаются от поведения свободных микроРНК, курсирующих в связке с протеинами комплекса Argonaute. Механизм патогенеза здесь предельно агрессивен. Активированные фибробластоподобные синовиоциты массивно сбрасывают внеклеточные везикулы в суставную щель. Прорывая тканевые барьеры, эти структуры выходят в кровеносное русло. Они работают как информационные челноки, дистанционно перепрограммируя здоровые пулы иммунокомпетентных клеток. Экзосомы больных РА несут аномальную патогенную нагрузку, будучи перенасыщенными транскриптами

miR-155 и miR-146a. Как только интактные моноциты поглощают эти везикулы, происходит резкий, дозозависимый выброс ИЛ-6 и ФНО- α . Патологическая цепь замыкается без всякого участия классических инфекционных триггеров. Именно концентрация на экзосомальной фракции при секвенировании радикально повышает специфичность биомаркеров. Везикула несет в себе запись целенаправленной клеточной коммуникации. В отличие от нее, свободные нуклеиновые кислоты — это чаще всего информационный мусор, выброшенный гибнущей клеткой при некрозе или апоптозе. Опираясь только на анализ цельной сыворотки, исследователи загоняют себя в тупик. Подобные испытания тонут в колоссальном фоновом шуме, который неизбежно генерируется разрушающимися тромбоцитами на этапе центрифугирования образцов. Глобальный отказ от сыворотки в пользу стандартизированных экзосомальных протоколов — единственный путь к обеспечению должной воспроизводимости молекулярных тестов в независимых когортах.

Провал классических серологических тестов в плане чувствительности заставляет научный мир форсировать поиск идеальных биомаркеров. Клиническая реальность такова: от 20 % до 30 % пациентов имеют так называемый серонегативный фенотип заболевания. Хрящ и кость у них стремительно разрушаются, однако ни ревматоидный фактор, ни анти-тела к циклическому цитруллиновому пептиду в кровотоке не определяются.

Профилирование микроРНК в данной сложной когорте меняет правила диагностики. В фундаментальных руководствах отмечается: реконструкция транскриптомного ландшафта способна зафиксировать срыв иммунологической толерантности за многие месяцы до того, как пациент почувствует первые признаки суставного синдрома. Глубокая количественная инвентаризация малых молекул позволяет врачу безошибочно отделять истинный ревматоидный артрит от транзиторных поражений — реактивных, микрокристаллических или инфекционных артропатий. В патогенезе последних цитокиновый шторм протекает по иным законам, не вовлекая самоподдерживающиеся эпигенетические петли. Однако масштабная интеграция подобных панелей в рутинную практику профильных лабораторий сегодня сталкивается с непреодолимым барьером. У клиницистов катастрофически не хватает жестко валидированных пороговых значений (cut-off). Уровень экспрессии отдельного транскрипта не обладает достаточной дискриминационной способностью, требуя применения мультиплексных тест-систем. Комбинация разнонаправленных молекул — например, вычисление соотношения гиперрегулированной miR-155 и гипорегулированной miR-124a — многократно повышает прогностическую ценность анализа. Индексы, построенные на математическом моделировании взаимодействий нескольких микроРНК с концентрацией ИЛ-6, демонстрируют высокую корреляцию с ответом на таргетную терапию, позволяя реализовать концепцию персонализированной медицины. Переход от констатации воспаления (отражаемого уровнем С-реактивного белка) к оценке его молекулярного фундамента дает врачу инструмент для превентивной коррекции терапевтической схемы до момента радиологического прогрессирования эрозий.

Результаты проанализированных нами исследований демонстрируют, что некоторые микроРНК, по-видимому, выполняют свою функцию независимо друг от друга и не оказывают синергетического или антагонистического действия на регуляцию продукции ИЛ-6 у пациентов с РА, даже в случае наличия общей мишени. Дальнейшие независимые и целевые исследования необходимы в процессе валидации циркулирующих микроРНК как биомаркеров развития РА, их полезность в качестве эпигенетических биомаркеров прогнозирования ответа при фармакотерапии РА, а также идентификации микроРНК, связанных

с провоспалительным цитокином ИЛ-6, дифференцировкой остеокластов и пролиферацией синовиальных клеток, на предмет их возможного применения в качестве лекарственных препаратов следующего поколения для лечения D2T-фенотипа РА.

Ограничением этого обзора является 10-летний период анализа публикаций. Поиск проводился только среди публикаций на английском и русском языках. Не анализировались препринты или материалы конференций (например, постеры), не обобщались результаты исследований по каждой конкретной микроРНК. Также ограничением настоящего обзора является сосредоточение внимания преимущественно на взаимосвязи уровня экспрессии циркулирующих микроРНК и продукции ИЛ-6, хотя может быть интересно проанализировать исследования регулирующего влияния экспрессии циркулирующих микроРНК на другие провоспалительные цитокины, играющие известную роль в патогенезе РА. Эти вопросы важны для проведения новых эпигенетических исследований РА и обсуждения в будущих обзорах.

Терапевтический потенциал модуляции микроРНК при трудноизлечимом ревматоидном артрите

Фармакоиндуцированная трансформация молекулярного ландшафта исключает статичное восприятие эпигенетических маркеров. Любое системное внедрение таргетного или базисного препарата переписывает транскриптомный рельеф пациента. В связи с этим профилирование циркулирующих нуклеиновых кислот окончательно утратило статус изолированного лабораторного среза. Для современной ревматологии количественный скрининг микроРНК выступает инструментом непрерывного динамического контроля, детально отражающим тканевую реакцию на проводимое лечение. Команда исследователей под руководством Д. Маундера (*англ.* D. Maunder) [17] зафиксировала эффект так называемой молекулярной реверсии. Выяснилось, что подавление митотической активности лейкоцитарного пула, наблюдаемое при успешном ответе на метотрексат, сопровождается лавинообразным восстановлением концентрации miR-16 и miR-132 в мононуклеарах (тогда как на старте болезни эти транскрипты пребывают в глубоком дефиците).

Назначение биологической терапии перекраивает транскриптомный пейзаж еще масштабнее. Простая физическая блокада ИЛ-6 рецепторов тоцилизумабом, исходя из наблюдений К. Араки (*англ.* K. Araki) [58], неминуемо влечет за собой вторичное ремоделирование тех пулов микроРНК, которые функционально обслуживают сигнальную ветвь JAK/STAT. Совершенно иная картина вырисовывается у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО. Здесь запускается механизм терапевтического ускользания: находящийся ранее в пределах физиологической нормы уровень miR-155 внезапно срывается в экспоненциальный пик. Для практической медицины ценность этой аномалии колоссальна, поскольку молекулярный скачок происходит за многие недели до появления первых физических признаков обострения артрита. Следовательно, транскриптомный мониторинг избавляет врача от необходимости действовать вслепую, предоставляя резерв времени для превентивной смены биологического агента и защиты хряща от расплавления.

Когда заболевание кристаллизуется в рефрактерную форму (D2T-фенотип), традиционные подходы уступают место технологиям прямого генетического редактирования. Сегодня, как доказывают изыскания Т. Кмиолека (*пол.* T. Kmiołek) [28], научный интерес прикован к конструированию искусственных олигонуклеотидов. Первая тактика предполагает использование микроРНК-мимиков. Их биохимическая задача — принудительно компенсировать внутриклеточный дефицит природных супрессоров, заставляя клетку вновь глушить синтез ИЛ-6. Альтернативная фармакологическая ветвь опирается на антисмысловые цепочки, или

антагомиры. Они работают по принципу молекулярных ловушек — комплементарно сцепляются с избыточными агрессивными транскриптами и физически блокируют их активность. Это позволяет разблокировать собственные защитные белки цитоплазмы. Подобное дотрансляционное вмешательство, согласно аналитическим выкладкам Ч. Чакраборти (*англ.* C. Chakraborty) [45], обещает на порядок более жесткий контроль над аутоиммунным воспалением по сравнению с рутинным применением моноклональных антител.

Перенос этих молекулярных концепций в реальную клинику пока разбивается о суrowые биофизические преграды. Попытка ввести открытую цепь РНК прямо в системный кровоток обречена на неудачу ввиду мгновенного гидролиза молекулы плазменными нуклеазами. Ситуация утяжеляется экстремальной иммуногенностью конструкторов: контакт оголенной нуклеиновой кислоты с эндосомальными сенсорами (TLR3, TLR7, TLR8) неизбежно спускает курок цитокинового шторма. Химическую нестабильность препаратов сегодня удастся нивелировать, инкапсулируя активное вещество в липидные наночастицы (LNPs) либо упаковывая его в экзосомы. Исследователи сталкиваются со вторым, гораздо более сложным препятствием — дефицитом тканевой тропности. Почти весь объем системно введенных наноносителей секвестрируется структурами печени и селезенки. Внутри же самого сустава, сквозь плотный фиброзный барьер синовиальной оболочки, просачиваются лишь следовые, терапевтически незначимые концентрации лекарства. Научить векторы безошибочно находить аваскулярные зоны поражения (например, через привязку к мембранному маркеру CD44 на поверхности гиперактивных синовиоцитов) — главная техническая задача, стоящая сегодня перед биоинженерами.

Выводы

Исключительно эмпирический подход к назначению биологических агентов себя изжил. Сегодня фундаментом персонализированной ревматологии становится молекулярное профилирование, где центральное место отведено эпигенетической регуляции ИЛ-6. Анализируя эту систему, исследователи во главе с Г. Евангелатос (*англ.* G. Evangelatos) [2] постулируют двойственную функцию малых некодирующих РНК. Внутри цитокиновой сети эти молекулы действуют как обоюдоострый меч: они одновременно и разгоняют аутоиммунную агрессию, и первыми принимают на себя ее удар. Благодаря такому свойству, мониторинг сывороточного транскриптома открывает перед врачом принципиально новые диагностические горизонты. Возникает возможность дистанционно считывать скрытую патологическую активность макрофагов и фибробластов в тканях сустава задолго до того, как эрозивный процесс будет зафиксирован рентгенологически.

Накопленный массив клинических данных подтверждает высокую диагностическую ценность специфических транскриптомных кластеров. Количественная оценка панели, включающей miR-146a, miR-155, miR-203 и miR-223, позволяет с математической точностью прогнозировать как тяжесть поражения суставов, так и шансы пациента на достижение ремиссии при антицитокиновой блокаде. Двигателем патогенеза здесь выступает замкнутый порочный круг: системная гипергенерация ИЛ-6 при хроническом воспалении жестко подавляет синтез собственных эпигенетических ингибиторов. Авторы международных клинических консенсусов [68, 69] подчеркивают, что утрата подобных молекулярных «тормозов» переводит воспалительный очаг в режим полной автономности. Именно этот сбой лежит в основе формирования D2T-фенотипа, что требует от клинициста радикального пересмотра фармакологической тактики.

Однако на пути интеграции этих открытий в повседневную лабораторную практику стоит серьезный барьер — колоссальная разрозненность преаналитических алгоритмов. В современных исследованиях нуклеиновые кислоты экстрагируются из совершенно несопоставимых сред: одни группы работают с цельной сывороткой, другие делают ставку на изолированные моноклеары или экзосомальные фракции. Отсутствие единого глобального регламента по нормализации данных количественной RT-qPCR только усиливает этот аналитический хаос. Как следствие, результаты независимых выборок практически невозможно объединить в корректные метаанализы. Разрешение этого методологического тупика напрямую зависит от конструирования жестко стандартизированных мультиплексных панелей. Лишь внедрение перекрестного скрининга микроРНК, строго синхронизированного с оценкой сывороточного ИЛ-6, позволит превратить фундаментальные генетические данные в рабочий инструмент практикующего ревматолога.

Список источников | References

1. Nazipova NN. Diversity of non-coding RNAs in eukaryotic genomes. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2021;16(2):256–298. DOI: <https://doi.org/10.17537/2021.16.256>.
2. Evangelatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, Lambrou GI, Tektonidou MG, Iliopoulos A. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18:102391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102391>.
3. Yang S, Yang M, Xie H, Wang Z, Wang H, Wang J. Role of miRNAs in Rheumatoid Arthritis Therapy. *Cells*. 2023;12(13):1749. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12131749>.
4. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: MicroRNA in arthritis. *Physiological Genomics*. 2011;43(10):566–570. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2010>.
5. Li B, Xiao Y, Xing D, Guo Q, Jia J. Circulating interleukin-6 and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(23):e3855. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003855>.
6. Ilyin AA, Deberdeeva KI, Volkov KA, Simakova VO, Bulatova AY, Bogdanova TM. Interleukin-6: Pathophysiology, diagnostic significance. *Modern problems of science and education*. 2025;(4). (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.34160>.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(9):959–970. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
8. Lennert A, Fardo DW. Detecting novel micro RNAs in rheumatoid arthritis with gene-based association testing. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35(4):586–592. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28134081/>.
9. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007–1023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>.
10. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *BioMed Research International*. 2014;2014:698313. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/698313>.
11. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21 (15):5238. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155238>.
12. Mandal S, Abebe F, Chaudhary J. –174G/C polymorphism in the interleukin-6 promoter is differently associated with prostate cancer incidence depending on race. *Genetics and Molecular Research*. 2014;13(1):139–151. DOI: <https://doi.org/10.4238/2014.January.10.5>.
13. Lau CS. Burden of rheumatoid arthritis and forecasted prevalence to 2050. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(10):e567–e568. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00240-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00240-0).
14. Paudel ML, Li R, Naik C, Shadick N, Weinblatt ME, Solomon DH. Prevalence and characteristics of adults with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in a large patient registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(3):1102–1110. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae318>.
15. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1135–1144. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex349>.
16. Paradowska-Gorycka A, Stypińska B. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical utility. *Rheumatoid Arthritis — Other Perspectives towards a Better Practice*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.5772/67320>.
17. Maunder D, Brown PM, Barron-Millar B, Lendrem DW, Naamane N, Macdonald J, et al. Micro-RNA content of circulating extracellular vesicles in early rheumatoid arthritis as biomarkers and mediators of methotrex-

- ate efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2259–2267. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead569>.
18. Yang S, Yang Y. Downregulation of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(2):2395–2401. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3621>.
 19. Hassine HB, Boumiza A, Sghiri R, Baccouche K, Boussaid I, Atig A, et al. Micro RNA-146a but not IRAK1 is associated with rheumatoid arthritis in the Tunisian population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(2):92–96. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0270>.
 20. Ali YBM, Hasan NMA, El-maadawy EA, Bassyouni IH, El-Shahat M, Talaat RM. Association between IL-6, miRNA-146a, MALAT1 genetic polymorphisms and risk of rheumatoid arthritis. *Personalized Medicine*. 2024;21(5):277–294. DOI: <https://doi.org/10.1080/17410541.2024.2393072>.
 21. Lu MC, Yu CL, Chen HC, Yu HC, Huang HB, Lai NS. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;177(3):641–651. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.12374>.
 22. Ogando J, Tardáguila M, Díaz-Alderete A, Usategui A, Miranda-Ramos V, Martínez-Herrera DJ, et al. Notch-regulated miR-223 targets the aryl hydrocarbon receptor pathway and increases cytokine production in macrophages from rheumatoid arthritis patients. *Scientific Reports*. 2016;6:20223. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep20223>.
 23. Taha M, Shaker OG, Abdelsalam E, Taha N. Serum a proliferation-inducing ligand and MicroRNA-223 are associated with rheumatoid arthritis: Diagnostic and prognostic implications. *Molecular Medicine*. 2020;26(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00199-7>.
 24. Moran-Moguel MC, Petarra-del Rio S, Mayorquin-Galvan EE, Zavala-Cerna MG. Rheumatoid arthritis and miRNAs: A critical review through a functional view. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:2474529. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2474529>.
 25. Wang L, Zhao Q, Wang N, Ding Y, Kong L, Wang J. Circ_0000396 inhibits rheumatoid arthritis synovial fibroblast growth and inflammatory response via miR-203/HBP1 axis. *Journal of Biological Research-Thessaloniki*. 2021;28(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40709-20-00131-4>.
 26. Lai NS, Yu HC, Chen HC, Yu CL, Huang HB, Lu MC. Decreased expression of microRNA let-7a in T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Immunobiology*. 2015;220(11):1261–1266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.07.007>.
 27. Ebrahimiyan H, Ahmadzadeh A. miRNAs and rheumatoid arthritis: New update in expression pattern and pathogenicity. *Rheumatology Research*. 2021;6(3):123–137. DOI: <https://doi.org/10.32592/RR.2021.6.3.123>.
 28. Kmiolek T, Paradowska-Gorycka A. miRNAs as Biomarkers and Possible Therapeutic Strategies in Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2022;11(3):452. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11030452>.
 29. Mu N, Gu J, Huang T, Zhang C, Shu Z, Li M, et al. A novel NF- κ B/YY1/microRNA-10a regulatory circuit in fibroblast-like synoviocytes regulates inflammation in rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*. 2016;6:20059. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep20059>.
 30. Wu W, He C, Liu C, Cao AT, Xue X, Evans-Marin HL, et al. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut*. 2015;64(11):1755–1764. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307980>.
 31. Chen Y, Xian PF, Yang L, Wang SX. MicroRNA-21 promotes proliferation of fibroblast-like synoviocytes through mediation of NF- κ B nuclear translocation in a rat model of collagen-induced rheumatoid arthritis. *BioMed Research International*. 2016;2016:9279078. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9279078>.
 32. Zhang C, Fang L, Liu X, Nie T, Li R, Cui L, et al. miR-22 inhibits synovial fibroblasts proliferation and proinflammatory cytokine production in RASF via targeting SIRT1. *Gene*. 2020;724:144144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144144>.
 33. Huang Z, Xing S, Liu M, Deng W, Wang Y, Huang Z, et al. MiR-26a-5p enhances cells proliferation, invasion, and apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway. *Bioscience Reports*. 2019;39(6):BSR20182192. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20182192>.
 34. Shi DL, Shi GR, Xie J, Du XZ, Yang H. MicroRNA-27a inhibits cell migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by targeting follistatin-like protein 1 in rheumatoid arthritis. *Molecules and Cells*. 2016;39(8):611–618. DOI: <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0103>.
 35. Niederer F, Ospelt C, Brentano F, Hottiger MO, Gay RE, Gay S, et al. SIRT1 overexpression in the rheumatoid arthritis synovium contributes to survival of fibroblast-like synoviocytes and is negatively regulated by microRNA-29a. *Arthritis and Rheumatology*. 2011;63(7):1855–1864. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30351>.
 36. Alsaleh G, François A, Philippe L, Gong YZ, Bahram S, Cetin S, et al. MiR-30a-3p negatively regulates BAFF synthesis in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis fibroblasts. *PLoS One*. 2014;9(10):e111266. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111266>.
 37. Wu H, Zhou X, Wang X, Cheng W, Hu X, Wang Y, et al. miR-34a in extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells reduces rheumatoid arthritis inflammation via the cyclin I/ATM/ATR/p53 axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(4):1754–1765. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15857>.

38. Wei Q, Lv F, Zhang H, Wang X, Geng Q, Zhang X, et al. MicroRNA-101-3p inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis by targeting PTGS2. *Bioscience Reports*. 2020;40(1):BSR20191136. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191136>.
39. Larsson C, Andersson KME, Nadali M, Silfverswärd ST, Bokarewa MI, Erlandsson MC. MicroRNA and interleukin 6 interplay in the adipose tissue of rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023;41(1):32–40. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/f4vltv>.
40. Yang B, Ge Y, Zhou Y, Wang J, Xie X, Li S, et al. miR-124a inhibits the proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via targeting PIK3/NF-κB pathway. *Cell Biochemistry and Function*. 2019;37(4):208–215. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbf.3386>.
41. Peng T, Ji D, Jiang Y. Long non-coding RNA GAS5 suppresses rheumatoid arthritis progression via miR-128-3p/HDAC4 axis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(6):2491–2501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04098-1>.
42. Du J, Zhang F, Guo J. miR-137 decreases proliferation, migration and invasion in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(2):3312–3317. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8471>.
43. Hong BK, You S, Yoo SA, Park D, Hwang D, Cho CS, et al. MicroRNA-143 and -145 modulate the phenotype of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49(8):e363. DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.108>.
44. Guo J, Du J, Fei D, Xing J, Liu J, Lu H. miR-152 inhibits rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation and induces apoptosis by targeting ADAM10. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(2):643–650. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3636>.
45. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Priya Doss CG, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from bench to clinic as next generation medicine. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2017;8:132–143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.005>.
46. Andonian BJ, Chou CH, Ilkayeva OR, Koves TR, Connelly MA, Kraus WE, et al. Plasma microRNAs in established rheumatoid arthritis relate to adiposity and altered plasma and skeletal muscle cytokine and metabolic profiles. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1475. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01475>.
47. Najm A, Masson FM, Preuss P, Georges S, Ory B, Quillard T, et al. MicroRNA-17-5p reduces inflammation and bone erosions in mice with collagen-induced arthritis and directly targets the JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(12):2030–2039. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41434>.
48. Horak M, Zlamal F, Iliev R, Kucera J, Cacek J, Svobodova L, et al. Exercise-induced circulating microRNA changes in athletes in various training scenarios. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191060. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191060>.
49. Abdeen HM, Gharbia OM, Bassiouni SARA, Zaki MES, Abdullah H, Morsi HK. Micro RNA-23b as a potential biomarker in rheumatoid arthritis disease activity and severity: Clinical, laboratory, and radiological cross-sectional study. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2021;48(1):39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00090-1>.
50. Tan AL. Thank you to the reviewers of rheumatology advances in practice 2022. *Rheumatology Advances in Practice*. 2023;7(1):rkad013. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkad013>.
51. Yang JJ, Ng JPL, Zhang K, Liu L, Wong VKW. Pathogenic Role of microRNA in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis — Other Perspectives towards a Better Practice*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.99212>.
52. Balchin C, Tan AL, Wilson OJ, McKenna J, Stavropoulos-Kalinoglou A. The role of microRNAs in regulating inflammation and exercise-induced adaptations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2023;7(1):rkac110. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkac110>.
53. Ang FJ, Zhou HY, Zhou LF, Wen YH, Gai HH, Wu GM. MicroRNA-421 promotes inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by targeting SPRY1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(19):8186–8193. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19131.
54. Jiang C, Wu X, Li X, Li M, Zhang W, Tao P, et al. Loss of microRNA-147 function alleviates synovial inflammation through ZNF148 in rheumatoid and experimental arthritis. *European Journal of Immunology*. 2021;51(8):2062–2073. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.202048991>.
55. Liang X, Xu Z, Yuan M, Zhang Y, Zhao B, Wang J, et al. MicroRNA-16 suppresses the activation of inflammatory macrophages in atherosclerosis by targeting PDCD4. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;37(4):967–975. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2496>.
56. Araki K, Mokuda S, Kohno H, Oka N, Watanabe H, Ishitoku M, et al. Hsa-miR-21-5p is induced by interleukin-6 and affects multiple pathogenic factors associated with fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*. 2025;15:19416. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02840-z>.
57. De la Rosa IA, Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Patino-Trives A, Torres-Granados C, Jimenez-Gomez Y, et al. Impaired microRNA processing in neutrophils from rheumatoid arthritis patients confers their patho-

- genic profile. Modulation by biological therapies. *Haematologica*. 2020;105(9):2250–2261. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.231944>.
58. Quero L, Tiaden AN, Hanser E, Roux J, Laski A, Hall J, et al. miR-221–3p Drives the Shift of M2-Macrophages to a Pro-Inflammatory Function by Suppressing JAK3/STAT3 Activation. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3087. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03087>.
 59. Zhang MF, Yang P, Shen MY, Wang X, Gao NX, Zhou XP, et al. MicroRNA-26b-5p alleviates murine collagen-induced arthritis by modulating Th17 cell plasticity. *Cellular Immunology*. 2021;365:104382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104382>.
 60. Ibrahim SSA, Kandil LS, Ragab GM, El-Sayyad SM. Micro RNAs 26b, 20a inversely correlate with GSK-3 β /NF- κ B/NLRP-3 pathway to highlight the additive promising effects of atorvastatin and quercetin in experimental induced arthritis. *International Immunopharmacology*. 2021;99:108042. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108042>.
 61. Zhou L, Wang J, Li J, Li T, Chen Y, June RR, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th17 cells through miR-124 mediated inhibition of IL-6 signaling. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:178. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00178>.
 62. Zhao C, Li X, Yang Y, Li Z, Li M, Tan Q, et al. An analysis of Treg/Th17 cells imbalance associated microRNA networks regulated by moxibustion therapy on Zusanli (ST36) and Shenshu (BL23) in mice with collagen induced arthritis. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(7):4029–4045. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396316/>.
 63. Cai Y, Jiang C, Wang B, Yuan Q, Gu Y, et al. miR-449a inhibits cell proliferation, migration, and inflammation by regulating high-mobility group box protein 1 and forms a mutual inhibition loop with Yin Yang 1 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1920-0>.
 64. Zhu H, Fu J, Chen S, Li X, Liang H, Hou Y, et al. FC-99 reduces macrophage tenascin-C expression by up-regulating miRNA-494 in arthritis. *International Immunopharmacology*. 2020;79:106105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106105>.
 65. Wang Y, Zheng F, Gao G, Yan S, Zhang L, Wang L, et al. MiR-548a-3p regulates inflammatory response via TLR4/NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(2):1133–1140. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.26659>.
 66. Pan F, Xiang H, Yan J, Hong L, Zhang L, Liu Y, et al. Dendritic cells from rheumatoid arthritis patient peripheral blood induce Th17 cell differentiation via miR-363/Integrin α /TGF- β Axis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017;85(6):441–449. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12550>.
 67. Li F, Xu J, Zheng J, Sokolove J, Zhu K, Zhang Y, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Chinese Han population: A case-control study and a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2014;4:5714. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep05714>.
 68. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(1):31–35. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>.
 69. Novella-Navarro M, Ruiz-Esquide V, Torres-Ortiz G, Chacur CA, Tornero C, Fernández-Fernández E, et al. A paradigm of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Subtypes and early identification. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023;41(5):1114–1119. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/7mscci>.

Информация об авторах

Павел Анатольевич Шестерня — доктор медицинских наук, профессор; главный внештатный терапевт и ревматолог Министерства здравоохранения Красноярского края, Красноярск, Россия; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования, проректор по научной работе, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

E-mail: sci-prorektor@krasgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Арина Дмитриевна Чернова ✉ — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

E-mail: lysovaarina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9078-8809>

Наталья Алексеевна Шнайдер — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

E-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Information about the authors

Pavel A. Shesternya — Doctor of Sciences (Medicine), Professor; Principal Freelance Therapist and Rheumatologist of the Ministry of Health of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Therapy with a postgraduate education course, Vice-Rector for Science, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Arina D. Chernova ✉ — Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Therapy with a postgraduate education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Therapy with a postgraduate education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

E-mail: lysovaarina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9078-8809>

Natalia A. Shnayder — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Core Facility “Molecular and Cellular Technologies”, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

E-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Рукопись получена: 7 мая 2026. Одобрена после рецензирования: 11 июня 2026. Принята к публикации: 27 июля 2026.

Received: 7 May 2026. Revised: 11 June 2026. Accepted: 27 July 2026.

УДК 618.176

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175><https://elibrary.ru/FPSXQB>

Основы патофизиологии гипогонадотропной аменореи: обзор литературы

Инна Вадимовна Лаврентьева^{1✉}, Ольга Валентиновна Прохорова¹,
Наталья Маратовна Милыева¹, Татьяна Анатольевна Обоскалова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ lavr6607@bk.ru

Аннотация

Введение. Гипогонадотропная аменорея (ГА) является распространенной причиной отсутствия менструации у девочек-подростков и молодых женщин. В ее основе лежит нарушение нейроэндокринно-метаболического механизма, регулирующего репродуктивный цикл в женском организме, в связи со сложным сочетанным действием различных социальных, экологических, алиментарных и психологических факторов. Точные механизмы, лежащие в основе патофизиологии ГА и являющиеся базой для формирования долгосрочных последствий этой патологии, сложны, и их изучение продолжается.

Цель работы. Проведение научного анализа отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме гипогонадотропной аменореи, на примере функциональной гипоталамической аменореи для обобщения современного понимания ее патофизиологических механизмов и обсуждения клинической значимости и потенциального практического применения этих открытий.

Материалы и методы. Был проведен поиск и анализ научных публикаций в открытых электронных базах данных: PubMed, eLibrary.ru за период с 2015 по 2025 гг.

Результаты и обсуждение. Гипогонадотропная аменорея представляет собой сложную нейроэндокринную патологию с рядом серьезных последствий для здоровья женского организма, затрагивающих не только состояние репродуктивной системы, но и здоровье костно-мышечной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также метаболизма организма подростка в целом.

Заключение. Глубокое понимание и анализ патогенетических механизмов развития и клинко-биологических последствий гипогонадотропной аменореи на примере функциональной гипоталамической аменореи имеет решающее значение для практикующего врача-гинеколога в аспекте предотвращения долгосрочных последствий гипогонадотропии для соматического и репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: аменорея, гипогонадотропная, функциональная гипоталамическая аменорея, менструальный цикл, подростки

Конфликт интересов. Т. А. Обоскалова — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимала участие в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Основы патофизиологии гипогонадотропной аменореи: обзор литературы / И. В. Лаврентьева, О. В. Прохорова, Н. М. Милыева, Т. А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 175–191. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175>. EDN: <https://elibrary.ru/FPSXQB>.

Pathophysiology Fundamentals Of Hypogonadotropic Amenorrhea: A Literature Review

Inna V. Lavrentieva^{1✉}, Olga V. Prokhorova¹, Natalia M. Milyaeva¹, Tatyana A. Oboskalova¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ lavr6607@bk.ru

Abstract

Background. Hypogonadotropic amenorrhea (HA) is a common cause of menstrual absence in adolescent girls and young women. It is based on a violation of the neuroendocrine-metabolic mechanism that regulates the reproductive cycle in the female body, due to the complex combined action of various social, environmental, nutritional and psychological factors. The exact mechanisms underlying the pathophysiology of GA are complex, and their study is ongoing.

The aim of the study. Conducting a scientific analysis of domestic and foreign publications devoted to the problem of hypogonadotropic amenorrhea, using the example of functional hypothalamic amenorrhea to summarize the current understanding of its pathophysiological mechanisms and discuss the clinical significance and potential practical application of these findings.

Materials and methods. A search and analysis of scientific publications in open electronic databases was carried out PubMed, eLibrary for the period from 2015 to 2025.

Results and discussion. Hypogonadotropic amenorrhea is a complex neuroendocrine pathology with a number of serious consequences for the health of the female body, affecting not only the state of the reproductive system, but also the health of the musculoskeletal, cardiovascular and central nervous systems, as well as the metabolism of the adolescent body as a whole.

Conclusion. Deep understanding and analysis of the pathogenetic mechanisms of development and the clinical and biological consequences of hypogonadotropic amenorrhea using the example of functional hypothalamic amenorrhea is crucial for a practicing gynecologist in terms of preventing long-term consequences for somatic and reproductive health.

Keywords: amenorrhea, hypogonadotropic, functional hypothalamic amenorrhea, menstrual cycle, adolescents

Conflict of interest. T. A. Oboskalova is a member of the editorial board of the Ural Medical Journal; she did not participate in the review and examination of the material, nor in the decision to publish it. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Lavrentieva IV, Prokhorova OV, Milyaeva NM, Oboskalova TA. Pathophysiology Fundamentals of Hypogonadotropic Amenorrhea: a Literature Review. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):175–191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175>. EDN: <https://elibrary.ru/FPSXQB>.

© Лаврентьева И. В., Прохорова О. В., Милыева Н. М., Обоскалова Т. А., 2026

© Lavrentieva IV, Prokhorova OV, Milyaeva NM, Oboskalova TA., 2026

Список сокращений

ГА — гипогонадотропная аменорея
ГГЯ — гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось
ГнРГ — гипоталамический гонадотропин-рилизинг гормон
ИМТ — индекс массы тела
ЛГ — лютеинизирующий гормон
НМЦ — нарушение менструального цикла
РПП — расстройства пищевого поведения
ФГА — функциональная гипоталамическая аменорея
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
KISS1 — кисспептин 1 (англ. kisspeptin 1)

Введение

Нарушения менструального цикла представляют собой распространенный вариант патологии репродуктивной системы в подростковом возрасте, особенно в первые 2–3 года

после менархе. Большинство случаев аменореи у такой категории пациенток вызваны дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯ), которая является основным регулятором синтеза женских половых гормонов — эстрогена и прогестерона. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) представляет собой наиболее характерную форму гипогонадотропной аменореи (ГА) у подростков, составляя у этой когорты пациенток более трети случаев вторичной аменореи. Это состояние возникает в результате нарушений пульсирующей секреции гонадотропин-высвобождающего гормона на уровне гипоталамуса, что, в свою очередь, нарушает секрецию гонадотропинов. Причинами ФГА являются психосоциальный стресс, расстройства пищевого поведения (РПП) и/или чрезмерные физические нагрузки. Однако, часто у пациенток отмечается сочетание нескольких этиологических факторов с возможной ролью генетической или эпигенетической предрасположенности. Существование органических причин гипогонадотропной аменореи — синдром Калмана, опухоли в гипоталамо-гипофизарной области и др. — создает необходимость проведения комплексного обследования пациенток с этим диагнозом. Особое значение имеет психологический статус девочек с ГА, что обуславливает особый подход к консультированию юных пациенток и их законных представителей. В то же время, перспектива реализации репродуктивной функции такими пациентками находится в прямой зависимости от их образа жизни — пищевого поведения, уровня физических нагрузок, режима труда и отдыха, что не всегда поддается коррекции.

В настоящей статье обобщается современное понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе ГА на примере ФГА, что позволит разработать эффективные стратегии профилактики, ранней диагностики и лечения этого состояния у подростков.

Цель — проведение научного анализа отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме гипогонадотропной аменореи, на примере функциональной гипоталамической аменореи для обобщения современного понимания ее патогенетических механизмов и обсуждения клинической значимости и потенциального практического применения этих открытий.

Материалы и методы

Поиск и систематический анализ научных публикаций проводился в декабре 2025 г. в электронных базах данных PubMed, eLibrary.ru за период с 2015 по 2025 гг. и адаптировался для каждой базы данных по мере необходимости. Стратегия поиска включала медицинские предметные рубрики и ключевые слова для следующих областей интереса: 1) аменорея/гипогонадотропная аменорея/функциональная гипоталамическая аменорея; 2) психология/психическое здоровье; 3) костная ткань/остеопения; 4) сосуды/эндотелий сосудов.

Критерии включения были следующими: диагноз ГА на основе действующих критериев; исследования, опубликованные в рецензируемых изданиях; исследования, использующие аналитический дизайн (т.е., наблюдательное исследование с контрольной или сравнительной группой); исследования, посвященные патогенетическим, метаболическим и психологическим аспектам, с использованием стандартизированных и валидированных инструментов клинической и лабораторной диагностики и медицинской статистики. Критериями исключения были: интервенционные исследования; неэмпирические исследования (например, описания клинических случаев, комментарии, обзоры, тезисы докладов на конференциях или письма); исследования, не затрагивающие патогенетические, метаболические и психологические аспекты ГА; отсутствие доступа к полному тексту публикации.

Результаты и обсуждение

Нормальное функционирование ГГЯ оси играет ключевую роль в регуляции работы репродуктивной системы женщины и всего ее организма в целом. Гонадотропины, а именно лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), секретируются гонадотрофами (или базофильными клетками второго типа) — клетками аденогипофиза в результате пульсирующей стимуляции гипоталамическим гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ).

Известно, что активность гипоталамических нейронов ГнРГ, число которых составляет несколько сотен, синхронизирована для запуска коротких эпизодов секреции ГнРГ, длящихся несколько минут и происходящих один раз каждые 1–8 часов в течение цикла. Быстрые импульсы ГнРГ (более одного импульса в час) способствуют секреции ЛГ, тогда как более медленные импульсы способствуют секреции ФСГ. Во время овуляторных циклов увеличение частоты импульсов выброса ГнРГ в фолликулярной фазе ведет к синтезу ЛГ до пиковых значений, тогда как после овуляции уровень половых стероидов вызывает замедление импульсной секреции ГнРГ, способствуя синтезу ФСГ. Таким образом, изменение частоты стимуляции гонадотропинов ГнРГ является одним из механизмов, участвующих в их дифференциальной секреции во время овуляторных циклов. Сниженная секреция ГнРГ приводит к уровням ЛГ и ФСГ, недостаточным для поддержания полноценного фолликулогенеза и нормальной овуляторной функции яичников, что закономерно влечет за собой возникновение дефицита эстрогенов [1].

ФГА является наиболее распространенной причиной первичной и вторичной аменореи у девочек-подростков, как физиологический субстрат отсутствия менструации практически в каждом третьем случае и приводя к формированию клинически значимого дефицита эстрогенов и его последствиям у молодых женщин в репродуктивном периоде [2]. Клинически ФГА проявляется отсутствием менструаций в течение 6 месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле или отсутствием менструаций в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле в сочетании с низким или нормальным уровнем гонадотропинов и симптомами гипоестрогении при отсутствии органических причин. Согласно результатам различных исследований, среди девочек-подростков распространенность ФГА составляет приблизительно 15–48 % от всех диагнозов вторичной аменореи, однако следует учитывать, что этот показатель в ряде случаев может быть несколько занижен из-за сложности дифференциальной диагностики различных вариантов патологии ГГЯ оси в период полового созревания [3, 4].

Патофизиологические основы ФГА

ФГА возникает в результате подавления гипоталамического контроля репродуктивной оси, что приводит к прекращению менструаций при отсутствии органической причины. В этом процессе принимают участие физические, психологические и метаболические стрессоры, действие которых вызывает нарушение пульсирующей секреции ГнРГ гипоталамуса и, следовательно, ухудшает функцию ГГЯ оси [5]. В контроле функционирования ГГЯ оси участвует целый ряд различных нейромедиаторов, действующих в центральной нервной системе, главным среди них является кисспептин [6].

Гипоталамический нейропептид кисспептин, кодируемый геном кисспептин 1 (англ. kisspeptin 1, *KISS1*) у человека и секретирующийся преимущественно в преоптической области и в дугообразном ядре гипоталамуса, является ключевым компонентом генерации импульсов ГнРГ, строго регулируя его пульсирующую секрецию, и, как следствие, ниже-

жащую репродуктивную ось в женском организме, включая синтез ЛГ. Такие биологические эффекты осуществляются с участием популяции нейронов KNDy¹ [7]. Еще в 2003 г. основополагающие результаты двух исследований показали, что инактивирующие варианты гена рецептора кистепептина приводят к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму и нарушению работы ГГЯ оси [8, 9]. Позже было обнаружено, что эти экспрессирующие кистепептин нейроны в инфундибулярном ядре (дугообразном ядре у животных) совместно экспрессируют нейрокинин В и регулируют функцию нейронов ГнРГ, таким образом, вероятно, представляя собой генератор импульсов ГнРГ [10, 11].

Известно, что кистепептин — единственный элемент нейрогормональной системы, ответственный за взаимодействие между репродуктивной системой и энергетическим состоянием организма, что играет критически значимую роль при формировании у пациентки ГА. Эта гипотеза подтверждается исследованиями А. Волфе и др. (*англ.* A. Wolfe et al.) 2021 г., показавшими, что ограничение калорийности из-за снижения потребления пищи, например, при ФГА, приводит к снижению экспрессии кистепептина в гипоталамусе. В результате этих изменений происходит утрата способности нейронов к активной пульсирующей секреции ГнРГ и последующему выбросу ЛГ [12–14]. В исследовании, проведенном учеными Центра подростковой медицины (Афины, Греция), было выявлено, что у подростков с нервной анорексией и аменореей наблюдается отрицательная корреляция между концентрацией кистепептина в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ) [15]. При этом уровни кистепептина в сыворотке крови положительно коррелировали с массой тела, ИМТ и жировой массой в организме здоровых молодых девушек.

Возникающая при ФГА гипоестрогения оказывает глубокое влияние на многие системы организма, включая сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, психологическую и репродуктивную. ФГА часто сопровождается адаптивными изменениями, такими как функциональный гипоталамический гипотиреоз и гипоталамическая гиперкортизолемиа в ответ на состояние дефицита энергии и психоэмоциональный стресс [16, 17]. Кроме того, пациентки, испытывающие длительные периоды ГА, продолжающиеся несколько месяцев или лет, сообщают о более высоких показателях сексуальной дисфункции, депрессии и тревожности по сравнению с молодыми женщинами с нормальным менструальным циклом [18].

Звенья патогенеза ФГА включают в себя не только гипоестрогению, но и снижение уровня лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови пациенток. Вырабатываемый жировой тканью гормон лептин был идентифицирован как один из таких критически важных факторов, передающих информацию о доступности энергии на периферии центральной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, чтобы обеспечить достаточное количество энергии для удовлетворения высоких энергетических потребностей млекопитающих в процессе размножения [19]. Лептин представляет собой ключевой гормон энергетического гомеостаза и нейроэндокринной функции, играет вспомогательную роль в инициации полового созревания и имеет решающее значение в патогенезе репродуктивной дисфункции при ряде заболеваний, связанных с энергетическим дисбалансом [20]. Будучи гормоном, вырабатываемым адипоцитами, лептин функционирует как афферентный сигнал в петле отрицательной обратной связи, поддерживающей гомеостатический контроль массы жировой ткани. Уровень лептина снижается во время голодания и вызывает в организме адаптивные реакции, суммарный эффект которых заключается в снижении расхода энергии, что ведет к прекращению менструации, формированию резистентности

¹ KNDy — нейроны системы кистепептина, нейрокина В и динарфина (*англ.* kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin).

к инсулину, нейроэндокринной и иммунной дисфункции. Важно отметить, что влияние лептина на высвобождение ГнРГ гипоталамусом не является прямым, поскольку нейроны, секретирующие ГнРГ, не экспрессируют рецепторы для этого адипокина. Центральная роль лептина в репродукции, по-видимому, опосредуется другими пептидами, включая касспептин [21, 22].

Основными факторами, предрасполагающими к ФГА, являются негативные энергетические состояния с потерей веса, например, при нервной анорексии, или без потери веса (но с низким содержанием жира в организме), например, у тренирующихся спортсменов, а также клинически выраженный психологический стресс [22, 23].

Психосоциальный стресс и функциональная гипоталамическая аменорея

ФГА часто проявляется в подростковом возрасте, чувствительном этапе развития, когда гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось еще находятся в стадии созревания. Воздействие стресса на ранних стадиях подросткового возраста может повысить уязвимость к репродуктивной функции за счет подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23, 24]. Исследования характеристик психоэмоционального статуса подростков с ФГА показали, что степень подавления функции яичников прямо пропорциональна тяжести психологической уязвимости к стрессорам, при этом такие пациентки проявляют особую восприимчивость к обычным жизненным событиям, имеют ограничительные РПП, депрессивные черты и психосоматические расстройства [25, 26]. В клиническом руководстве Европейского общества эндокринологии и Американского общества репродуктивной медицины по диагностике и лечению ФГА (2017) утверждается, что различные виды стрессовых воздействий или любые жизненные события, которые женщины воспринимают как травматические и/или стрессовые переживания, могут спровоцировать заболевание. В этом контексте было определено, что ФГА является вариантом своеобразного соматического расстройства, вызванного стрессом [27]. Другие исследования последних десятилетий также связывают социальные и психологические события, такие как потеря беременности, разлука с семьей в детстве и трудности в межличностных отношениях, с вторичной аменореей. Эти данные свидетельствуют о том, что стресс, вызванный неблагоприятными жизненными событиями, может негативно влиять на репродуктивную функцию [28, 29].

Характеристики психоэмоционального статуса пациенток с ФГА включают в себя высокий уровень перфекционизма, т. е. беспокойство по поводу потенциальных ошибок и завышенные требования к личным стандартам внешности и поведения, а также высокую потребность в социальном одобрении в сочетании с большей озабоченностью суждениями и оценками окружающих. Также у таких пациенток возможно наличие признаков гиперактивации функции вегетативной нервной системы в состоянии покоя, избыточная психо-вегетативная реакция на стрессорные триггеры и симптомы психологического дистресса (тревога и соматические жалобы, депрессивное и раздражительное настроение, обсессивно-компульсивные черты). Было достоверно показано, что уровень стресса, о котором сообщают сами респонденты, коррелирует с нейроэндокринными изменениями, такими как гиперкортизолемиа и вегетативная дисфункция [30].

Расстройства пищевого поведения и ФГА

Хорошо известно, что репродуктивная функция у женщин регулируется состоянием энергетических запасов организма, а дисбаланс энергетического гомеостаза, варьирую-

щийся от кахексии до патологического ожирения, часто связан с различной степенью нарушения репродуктивной функции. В 1974 г. Фриш и Мак Артур (Центр демографических исследований Гарвардского университета) дали научное обоснование тезису о том, что для овуляции и регулярного менструального цикла у женщин необходим минимальный уровень жировой ткани в организме [31]. Их исследования показали, что процент жировой ткани в организме должен достигать «критического порога» в 17 % для наступления менархе, и что вторичная аменорея может возникнуть, если процент жировой ткани в организме падает ниже 22 %. Однако последующие научные работы опровергли эту гипотезу, показав, что у спортсменок с низким содержанием жировой ткани в организме часто отмечается регулярный менструальный цикл [32].

Крайняя степень недостатка жиров в организме молодой девушки сопровождается все чаще встречающимися в современном социуме РПП, представляющие собой системные и длительные изменения поведения, связанные с повышенной психологической и соматической заболеваемостью, которые не только ухудшают физическое здоровье, но и изменяют психосоциальное функционирование пациенток. Ключевую роль в возникновении и поддержании РПП играют нарушенное отношение к весу и форме собственного тела, а также к еде. За последние 20 лет число пациенток с различными вариантами РПП увеличилось более чем в два раза, это связано не только с изменением характеристик привычной пищевой среды в обществе, но и изменением социально приветствуемых и даже навязываемых современным социумом стандартов женской красоты. Было выделено несколько факторов, которые отражают психический статус девушек с нарушением менструальной функции на фоне дефицита массы тела: негативная оценка тела, застенчивость, избегание, перфекционизм, социальная тревога. Кроме того, негативная оценка собственного тела сочетается с чувством некомпетентности; недоверие к окружающим идет вместе с желанием быть идеальной, а также с низкой эффективностью в поступках. Высокий уровень тревожности сочетается с обвинениями в свой адрес, а перфекционизм направлен не только на себя, но и на окружающих. Эти девушки испытывают постоянное чувство тревоги, связанной с ситуациями обучения и самовыражения. В большей степени, нарушения пищевого поведения у девушек с НМЦ связаны с негативным отношением к своему телу. Помимо этого, нарушения пищевого поведения связаны с тревогой в отношениях с родителями и склонностью к вегетативному реагированию, а также с ожиданием негативной оценки от окружающих в случае несоответствия их ожиданиям [33–37].

В настоящее время в мировых диагностических системах признаны шесть основных расстройств питания: нервная анорексия (тяжелое психическое РПП, которое проявляется сознательным и жестким ограничением в еде), нервная булимия (РПП, при котором приступы сильного переедания сменяются попытками избавиться от съеденной пищи), компульсивное переедание (повторяющиеся приступы переедания без сопутствующего компенсаторного поведения), избегающе-ограничительное расстройство приема пищи (наличие ограничительного режима питания без сопутствующей дисморфофобии), пикацизм (употребление в пищу неорганических объектов) и руминация (спонтанная регургитация съеденной недавно или накануне пищей, пережевывание ее и повторное проглатывание или сплевывание) [38].

Поведение девушек-подростков и молодых женщин, придерживающихся низкокалорийной диеты, в ряде случаев, представляет собой легкую форму РПП. Соблюдение диеты у этой категории пациенток в большинстве случаев является временным и обратимым со-

стоянием, не имеющим долгосрочных последствий. Однако в ряде случаев у молодых девушек, соблюдающих диету, развиваются симптомы и поведение, характерные для РПП [39].

В основе ограничительного пищевого поведения у пациенток с ФГА лежат страх потери контроля над своим весом, игнорирование советов по набору веса или сопротивление набору веса. К симптомам, заслуживающим пристального внимания врачей в этом случае, относятся прием пищи втайне от других людей, озабоченность процессом еды, ее формой, внешним видом или весом, желание иметь совершенно пустой желудок. Также эти пациентки характеризуются чрезмерной озабоченностью весом и формой тела или явным искажением образа собственного тела. Низкая самооценка и перфекционизм как базовые характеристики личности пациенток такой категории могут играть доминирующую роль в развитии и поддержании у них дисфункционального пищевого поведения [40].

Нарушение менструальной функции может наблюдаться как у подростков, так и у взрослых женщин, страдающих РПП [41, 42]. При этом риск нарушений менструального цикла увеличивается с уменьшением калорийности рациона и продолжительности дефицита энергии. Клинико-социальная значимость этой проблемы обусловлена также тем, что только каждый четвертый подросток с РПП получает соответствующее лечение [43, 44]. При этом было показано, что пациентки с РПП, начавшими до наступления менструации, подвержены особому риску длительной аменореи, несмотря на проводимую реабилитацию веса, а достижение и поддержание целевого веса в диапазоне от 15-го до 20-го перцентиля ИМТ имеет доказанное благоприятное воздействие для возобновления менструаций в течение 12 месяцев [45, 46]. Именно по этой причине врачу любой специальности, занимающийся оценкой той или иной системы организма подростка, необходимо регулярно интересоваться их пищевыми привычками как частью общей оценки состояния здоровья.

Чрезмерные физические нагрузки и ФГА

Известно, что у молодых женщин, занимающихся различными видами спорта, особенно на профессиональном уровне, частота нарушений менструального цикла выше, чем у остальных девушек и женщин в целом [47, 48]. Высокие физические нагрузки и недостаточное восстановление, а также длительное недостаточное питание и психологический стресс являются потенциальными факторами, вызывающими дисбаланс в нейроэндокринном процессе, связанном с ГГЯ осью. При этом в целом ряде случаев интенсивные тренировки и отрицательный энергетический баланс, например у профессиональных гимнасток, задерживают наступление полового созревания, воздействуя на ГГЯ ось и приводя к более позднему началу периода полового созревания [49].

Распространенность ФГА у спортсменок варьируется в зависимости от вида деятельности, продолжительности и интенсивности, при этом наибольшая распространенность отмечается в так называемых «эстетических» видах спорта, а также видах состязаний, связанных с выносливостью и выступлениями в разных весовых категориях. В этом случае наиболее уязвимой группой девушек являются профессиональные спортсменки, танцовщицы, балерины, которые находятся под давлением необходимости соблюдать жесткую диету и поддерживать низкий вес тела [50]. Такая ситуация может привести к эпизодам компульсивного переедания с одной стороны, и множеству действий, направленных на предотвращение переедания у молодых женщин, вынужденных поддерживать вес ниже среднего, с другой стороны. Симптомы РПП у спортсменок и балерин поддерживаются сложным взаимодействием между социокультурным давлением на личность девушки, диктующим необходимость придерживаться низкого веса. В тоже время, им свойственна тревожность по поводу име-

ющихся спортивных достижений и негативной самооценкой будущих профессиональных успехов.

В 1992 г. Американский колледж спортивной медицины впервые ввел термин «триада спортсменок» — феномен, обозначающий совокупность трех клинических состояний: нарушение менструального цикла (НМЦ), низкую доступность энергии (с РПП или без него) и снижение минеральной плотности костной ткани. Научный подход был пересмотрен и несколько обновлен в 2007 г. и в настоящее время включает спектр дисфункций, связанных с недостаточным потреблением энергии из пищи, что приводит к энергетическому дефициту, ГА и остеопении [51, 52]. Современная медицинская наука рассматривает ФГА у пациенток с повышенными физическими нагрузками в контексте существования целой плеяды патофизиологических состояний, таких как повышенный риск травм опорно-двигательного аппарата, стрессовые переломы, аномальный липидный профиль, эндотелиальная дисфункция, потенциальная необратимая потеря костной массы, депрессия, тревожность, низкая самооценка и даже повышенная смертность [53]. На фоне повышенных физических нагрузок в рамках гипогонадотропного состояния организма подростка возможно формирование различных вариантов гипоменструального синдрома, например, более короткие и менее регулярные месячные циклы, а также более короткие и чаще безболезненные менструальные кровотечения по сравнению с контрольной группой [54].

Проведенный в 2022 г. исследователями из Университета Масарика (Чешская Республика) систематический обзор публикаций по распространенности нарушений менструального цикла у спортсменок различных видов спорта в базах данных Web of Science и PubMed подтвердил данные литературы о более высокой распространенности нарушений менструального цикла в гимнастике и дисциплинах, требующих выносливости [55]. Было выяснено, что суммарная распространенность нарушений менструального цикла среди обследованных пациенток варьировалась от 0 % до 61 %. При объединении данных по дисциплинам наибольший удельный вес первичной аменореи был обнаружен при занятиях художественной гимнастикой (25 %), футболом (20 %) и плаванием (19 %); вторичной аменореи — в велоспорте (56 %), триатлоне (40 %) и художественной гимнастике (31 %). Распространенность олигоменореи оказалась максимальной при занятиях боксом (55 %), художественной (44 %) и спортивной гимнастикой (32 %). Таким образом, представленные данные литературы указывают на риск развития НМЦ у девушек, занимающихся спортивными дисциплинами, требующих выносливости или особой физической эстетики.

Генетические аспекты ФГА

Современная медицинская наука рассматривает ФГА как многофакторное заболевание, возникающее в результате сочетания генетической предрасположенности, действия факторов окружающей среды и эпигенетических изменений, влияющих на организм пациентки [56]. В этом контексте ведущей является гипотеза о существовании индивидуальной изменчивости реакции на стрессовые воздействия и последующем подавлении ГГЯ оси при ФГА. В журнале *Lancet* было опубликовано исследование, проведенное еще в 1978 г., которое продемонстрировало формирование разных вариантов гипоменструального синдрома у спортсменок и пациенток, не занимавшихся спортом, при воздействии абсолютно идентичных физических нагрузок [57]. В результате было выдвинуто предположение о том, что адаптации репродуктивной оси к стрессовым условиям может способствовать изменчивость генов, контролирующая развитие и/или функцию нейронов ГнРГ. У женщин с ФГА были обнаружены редкие варианты генов, кодирующих белки, необходимые для развития, дифференци-

ровки и миграции нейронов, секретирующих ГнРГ, а также для секреции и действия ГнРГ, и связанных с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, что предполагает влияние возникшей мутации на повышение восприимчивости женщин к стрессовым факторам.

Состояние костной ткани и ФГА

Темпы и динамика остеогенеза в подростковом возрасте имеют решающее значение для здоровья костно-мышечной системы в целом, так как до 90 % пиковой костной массы организма достигается к концу полового созревания [58]. Подростковый возраст представляет собой период интенсивного костного метаболизма, когда уровни остеосинтеза и резорбции костной ткани достигают физиологического пика. В раннем подростковом возрасте эстрадиол стимулирует продольный рост костей, повышая активность остеобластов и способствуя апоптозу остеокластов. По мере повышения уровня эстрадиола в позднем подростковом возрасте его роль смещается в сторону содействия закрытию эпифизарной пластинки. Также эстрадиол действует непосредственно на хондроциты зоны роста, ускоряя их созревание и увеличивая экспрессию рецептора эстрогена- α , что приводит к прекращению образования хряща в зоне роста [59]. Эти метаболические процессы на протяжении всего периода полового созревания сложно регулируются не только балансом гонадных гормонов, но и гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 [60].

Одним из наиболее важных и потенциально долгосрочных негативных последствий ФГА является нарушение костного гомеостаза. Известно, что нормальный уровень эстрогенов имеет решающее значение для нормального накопления костной массы в подростковом возрасте, а возникшая и длительно существующая гипоестрогения в этот период может привести к дефициту достижения пиковой костной массы с долгосрочными последствиями для здоровья скелета [61]. Дефицит эстрогена ускоряет резорбцию костной ткани, нарушая функцию остеобластов и устраняя ингибирующее действие эстрогена на остеокласты, создавая дисбаланс в ремоделировании костной ткани, который способствует чистой потере костной массы, вызывая остеопению и повышая риск переломов [62]. Помимо дефицита эстрогена, ФГА связана с целым каскадом дополнительных нейроэндокринных и метаболических изменений в организме девушки, некоторые из которых являются адаптивными, но при этом при совокупном действии значимо нарушают костный гомеостаз [63].

Особую проблему представляют девушки, занимающиеся физической нагрузкой и спортом. Низкая доступность энергии — несоответствие между потреблением энергии пищи и энергией, необходимой для покрытия затрат на физические упражнения, что приводит к неоптимальной энергии для других физиологических функций в организме, включая поддержание гормонального здоровья. В свою очередь, дефицит эстрогенов снижает адаптацию к тренировкам. Низкая доступность энергии может быть адаптируемой, т.е. краткосрочной и сопровождается доброкачественным или даже благотворным воздействием на здоровье и производительность физических нагрузок, или проблематичной, т.е. длительной и/или тяжелой и сопровождается негативными последствиями для здоровья. Некоторые виды спорта, такие как художественная гимнастика, фигурное катание, обязывают спортсменов держать массу тела на определенном уровне. В индивидуальном плане, такое ограничение веса может быть в рамках нормы, но для большинства девушек такой дефицит энергии приводит к замедлению гормональных процессов. В результате была сформирована триада спортсмена: дефицит энергии питания, дефицит плотности костной ткани, повышенный травматизм. В результате многих наблюдений за менструальным циклом у спортсменов, были сделаны выводы, что нарушение менструальной функции в виде оли-

гоменореи и аменореи можно считать маркером снижения спортивных показателей и повышения травматизма в результате снижения минеральной плотности костной ткани [64].

Метаболизм, и как следствие, функциональное состояние костной ткани находятся в тесных и многофакторных связях с обменом жировой ткани. Региональные жировые депо, такие как подкожный, висцеральный и костномозговой жир, участвуют в регуляции костной массы при крайних состояниях питания, таких как ожирение и выраженный дефицит массы тела. Жировая ткань является источником синтеза ряда гормонов, цитокинов и воспалительных факторов, которые модулируют множество биологических функций и имеют специфические различия в экспрессии генов [65, 66]. Белки, потенциально защищающие организм от возникновения и развития остеопороза, такие как адипонектин, имеют более низкий уровень экспрессии в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной жировой ткани. Лептин, гормон, регулирующий насыщение, который вырабатывается адипоцитами, способствует дифференцировке остеобластов и влияет на резорбцию костной ткани, также предположительно менее распространен в висцеральной ткани. Аналогично, известно, что экспрессия ароматазы, которая превращает андроген в эстроген и приводит к снижению активности остеокластов, ниже в висцеральных адипоцитах [67].

Низкая масса тела и недавняя потеря веса являются хорошо известными факторами риска остеопороза и переломов, при этом большинство современных исследований выявили положительную связь между массой тела или ИМТ и костной массой. Эстрогены обладают антирезорбтивным действием на структуры костной ткани, а также стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в направлении активации остеобластогенеза и снижения активности адипогенеза. Гипоэстрогения, лежащая в основе патогенеза ФГА, закономерно ведет к снижению минеральной плотности костной ткани, включая уменьшение площади и толщины кортикального слоя трубчатых костей у данной категории пациенток [68, 69]. В конечном итоге это приводит к двукратному увеличению риска переломов у женщин с ФГА по сравнению со здоровыми женщинами с нормальным менструальным циклом [70].

Гипоталамическая аменорея и эндотелиальная дисфункция

Одним из последствий ФГА для здоровья женщин является эндотелиальная дисфункция, которая является доклиническим маркером сердечно-сосудистых заболеваний [71]. Известно, что функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и уровень эстрогенной насыщенности женского организма находятся в тесной взаимосвязи. Благоприятное воздействие эстрогенов на структуру и функцию сосудов опосредуется стимулируемой ими быстрой активацией эндотелиальной синтазы оксида азота, приводящей к выработке атеропротекторного, способствующего ангиогенезу и вазодилатации вещества — оксида азота [72, 73]. Мощные антиатерогенные свойства эстрогенов реализуются за счет так называемых «липидных» и «нелипидных» механизмов. Эстрогены вызывают благоприятные изменения уровня сывороточных липидов и липопротеинов, частично за счет повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеина. Нелипидные механизмы действия эстрогенов включают в себя снижение инсулинорезистентности, уровня фибриногена в сыворотке, фактора VII и ингибитора активатора плазминогена-1. Более того, эстрогены поддерживают целостность эндотелиальных клеток, снижают экспрессию молекул адгезии, понижают системное артериальное давление, способствуют вазодилатации, уменьшают агрегацию тромбоцитов, ингибируют пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, обладают мощными ан-

тиоксидантными и антагонистическими свойствами в отношении кальция, подавляют адренергические реакции и снижают реактивность тромбоцитов и моноцитов. Кроме того, сама по себе работа сердечно-сосудистой системы претерпевала определенные изменения. Так, например, уровень как систолического, так и диастолического давления женщин с вторичной аменореей был ниже возрастной нормы. Показатели сердечного ритма сдвигались в сторону стойкой брадикардии, которая сопровождалась симптомами вегетативных нарушений: тошнота, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах и др. [74, 75].

Большинство исследований свидетельствует о постепенном ухудшении функции эндотелия, повышении уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижении уровня циркулирующих нитратов и нитритов, а также активации процессов перекисного окисления липидов у спортсменок с ФГА, при этом данные процессы находятся в прямой зависимости от длительности существования нарушения менструального цикла [76, 77]. При изучении ряда других публикаций следует сделать вывод о том, что связь между ФГА и долгосрочным сердечно-сосудистым здоровьем неоднозначна, но существуют эпидемиологические данные и исследования на приматах, подтверждающие гипотезу о том, что даже незначительные нарушения овуляции у молодых женщин могут ускорить развитие ишемической болезни сердца [78].

Заключение

Многофакторность развития ГА обуславливает необходимость пристального внимания к становлению менструального цикла у подростков. Так как причиной ГА может быть и органические изменения структуры регулирующих центров головного мозга, то диагностика должна включать инструментальные методы обследования. Выявление структурных изменений головного мозга объясняет необходимость длительной заместительной терапии эстрогенами.

Своевременное назначение заместительной гормональной терапии имеет первостепенное значение для предотвращения неблагоприятных последствий для плотности костной ткани, профиля сердечно-сосудистого риска, психологического благополучия и фертильности. Углубленное понимание патологической основы ФГА не только позволит реализовать междисциплинарный путь диагностического поиска к ведению таких молодых женщин, но и поможет в реализации адекватного и своевременного лечения и может привести к разработке новых терапевтических подходов.

Понимание нейробиологических механизмов, лежащих в основе ФГА, требует интеграции молекулярных, клеточных и нейронных подходов в практику врачей акушеров-гинекологов, что в перспективе закономерно приведет к преодолению существующего разрыва между результатами фундаментальных исследований и их клиническим применением.

Список источников/References

1. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic amenorrhea and the long-term health consequences. *Reproductive Medicine*. 2017;35(3):256–262. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>.
2. Kerns J, Itriyeva K, Fisher M. Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;52(5):101184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101184>.
3. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional hypothalamic amenorrhea: Recognition and management of a challenging diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(9):13761385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.027>.

4. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020;11:1–12. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820945854>.
5. Bangalore KK, Fuqua JS, Witchel SF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2024;53(2):279–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.01.008>.
6. Xie Q, Kang Y, Zhang C, Xie Y, Wang C, Liu J, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;28:13:925206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.925206>.
7. Joy KP, Chaube R. Kisspeptin control of hypothalamus-pituitary-ovarian functions. *Vitamins and Hormones*. 2025;127:153–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.06.005>.
8. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100:10972–10976. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>.
9. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1614–1627. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa035322>.
10. Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, Comninos AN, Dhillon WS, Abbara A. Kisspeptin and neurokinin B: Roles in reproductive health. *Physiological Reviews*. 2025;105 (2):707–764. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2024>.
11. Velmurugan H, Mannava AS, Thangaraju P, Neelambaran K. Kisspeptin and its current clinical status-a systematic review. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(7):1313–1322. DOI: <https://doi.org/10.2174/0109298673251224230919093656>.
12. Wolfe A, Hussain MA. The emerging role for kisspeptin in metabolism in mammals. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:184. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00184>.
13. Patel AH, Koysombat K, Pierret A, Young M, Comninos AN, Dhillon WS, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and therapeutic potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1540(1):21–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.15220>.
14. Tereshchenko IV. Kisspeptin in norm and pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;2:37–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.173>.
15. Bacopoulou F, Lambrou GI, Rodanaki ME, Stergioti E, Efthymiou V, Deligeoroglou E, et al. Serum kisspeptin concentrations are negatively correlated with body mass index in adolescents with anorexia nervosa and amenorrhea. *Hormones*. 2017;16:33–41. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1717>.
16. Gibson SME, Fleming N, Zuidwijk C, Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(Sup.11):18–27. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178>.
17. Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, Troia L, Kostrzak A, Bala G, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: An update and future directions. *Endocrine*. 2024;84(3):769–785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03619-w>.
18. Baskaran C, Kumar P, Plessow F, Nimmala S, Ackerman KE, Eddy KT, et al. Depressive and anxiety symptoms, and neural correlates of reward and punishment anticipation in female athletes with amenorrhea. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;18(14):976050. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.976050>.
19. Rodríguez-Vázquez E, Aranda-Torrecillas Á, López-Sancho M, Castellano JM, Tena-Sempere M. Emerging roles of lipid and metabolic sensing in the neuroendocrine control of body weight and reproduction. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;(15):1454874. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1454874>.
20. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(2):229–238. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>.
21. Męczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;67:102288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>.
22. Wu J, Jacobson-Dickman E. The impact of nutrition, exercise, and pharmacotherapy on menstrual health in adolescents with overweight and obesity. *Nutrition*. 2026;(143):113021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.113021>.
23. Green MR, McCormick CM. Sex and stress steroids in adolescence: Gonadal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *General and Comparative Endocrinology*. 2016;234:110–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.02.004>.
24. Negri S, Gordis EB, Susman EJ. Associations between HPA axis reactivity and PTSD and depressive symptoms: Importance of maltreatment type and puberty. *Development and Psychopathology*. 2023;35(1):130–141. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095457942100050X>.

25. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: An overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42(9):1001–1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01013-w>.
26. Bonazza F, Politi G, Leone D, Vegni E, Borghi L. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:981491. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.981491>.
27. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(5):1413–1439. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>.
28. Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea—what is this story about? *Nutrients*. 2021;13(8):2827. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082827>.
29. Amoroso AP, Fiorini S, Lopes Neri LC, Guglielmetti M, Tagliabue A, Nappi RE, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and dietary intervention: A systematic review to guide further research in amenorrheic women without overt eating disorder. *Nutrition Research*. 2025;140:102–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2025.06.008>.
30. Pruneti C, Guidotti S. Cognition, Behavior, Sexuality, and autonomic responses of women with hypothalamic amenorrhea. *Brain Sciences*. 2022;12(11):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12111448>.
31. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 1974;185:949–951. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.185.4155.949>.
32. Sanborn CF, Albrecht BH, Wagner WW. Athletic amenorrhea: Lack of association with body fat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1987;19:207–212. DOI: <https://doi.org/10.1249/00005768-198706000-00004>.
33. Himmel R, Keefe D. Evaluation and treatment of patients with hypothalamic hypogonadism. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2025;80(7):427–431. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001404>.
34. Pichikov AA, Volkova SV, Popov YuV, Yakovleva YuA. Risk factors for eating disorders in adolescent girls with menstrual cycle dysregulation. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;4:50–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-50-642>.
35. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Risk factors for menstrual cycle disorders in girls with hypothalamic dysfunction. *Issues of Practical Pediatrics*. 2017;12(1):13–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-1-13-18>.
36. Robatto AP, Cunha CM, Moreira LAC. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2024;100(1): S88–S96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.12.001>.
37. Liu X, Liu L, Yu H, Yang X, Liu Z, Yu Z, et al. Global, regional, and national burdens of eating disorders from 1990 to 2021 and projection to 2035. *Frontiers in Nutrition*. 2025;(12):1595390. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1595390>.
38. Yu Z, Muehleman V. Eating disorders and metabolic diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2446. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032446>.
39. Chew KK, Temples HS. Adolescent eating disorders: Early identification and management in primary care. *Journal of Pediatric Health Care*. 2022;36(6):618–627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2022.06.004>.
40. Huhmann K. Menses requires energy: A review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(3):401–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>.
41. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*. 2016;29(6):340–345. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>.
42. Søbey M, Clausen L, Richelsen B, Gribsholt SB. Patterns of medical diagnoses before and after a diagnosis of anorexia nervosa: A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Eating Disorders*. 2025;58(3):624–634. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.24340>.
43. Silverii GA, Benvenuti F, Morandin G, Ricca V, Monami M, Mannucci E, et al. Eating psychopathology in ballet dancers: A meta-analysis of observational studies. *Eating and Weight Disorders*. 2021;27(2):405–414. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01213-5>.
44. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;52(8):101240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101240>.
45. Lu Y, Chen Y, Zhao Y, Wang Y, Chen H, Zhang F, et al. Analysis of the effects of eating and emotions on reproductive axis function in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2024;45(1):2375718. DOI: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2024.2375718>.
46. Watson C. The care of patients with secondary hypothalamic amenorrhoea. *British Journal of Nursing*. 2023;32(5):240–244. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2023.32.5.240>.

47. Taim BC, Ó Catháin C, Renard M, Elliott-Sale KJ, Madigan S, Ní Chéilleachair N. The prevalence of menstrual cycle disorders and menstrual cycle-related symptoms in female athletes: A systematic literature review. *Sports Medicine*. 2023;53(10):1963–1984. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01871-8>.
48. Ackerman K.E., Misra M. Amenorrhoea in adolescent female athletes. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018;2:677–688. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30145-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30145-7).
49. Czajkowska M., Plinta R., Rutkowska M., Brzęk A., Skrzypulec-Plinta V., Drosdzol-Cop A. Menstrual cycle disorders in professional female rhythmic gymnasts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16:1470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16081470>.
50. Meyer D, Geifes M, Hauner H. Effect of a nutrition intervention on eating behaviours and body composition among elite adolescent ballet students. *BMJ Nutrition, Prevention and Health*. 2025;8(1):e001154. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2024-001154>.
51. Daily JP, Stumbo JR. Female athlete triad. *Primary Care*. 2018;45:615–624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.07.004>.
52. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman K, Blauwet C, Constantini N, et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52:687–697. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099193>.
53. Witkoś J, Hartman-Petrycka M. The female athlete triad-the impact of running and type of diet on the regularity of the menstrual cycle assessed for recreational runners. *Peer Journal*. 2022;2(10):e12903. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.12903>.
54. Amoruso I, Fonzo M, Barro A, Scardina C, Titton F, Bertinello C, et al. Determinants of menstrual dysfunction in the female athlete triad: A cross-sectional study in Italian athletes. *Psychology of Sport and Exercise*. 2024;73:102653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2024.102653>.
55. Gimunová M, Paulíniová A, Bernaciková M, Paludo AC. The prevalence of menstrual cycle disorders in female athletes from different sports disciplines: A rapid review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(21):14243. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192114243>.
56. Saadedine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: Impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2457767>.
57. Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE, Wagner WW. Secondary amenorrhoea in athletes. *Lancet*. 1978;2(8100):1145–1146. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92294-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92294-8).
58. Rodrick E, Kindler JM. Bone mass accrual in children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2024;31(1):53–59. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000849>.
59. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. *Endocrine Reviews*. 2023;44(3):417–473. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>.
60. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1568. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>.
61. Wong L, Leibner L, Vicioso C, Shah B, Ranade SC. Functional hypothalamic amenorrhea in adolescent athletes impairs bone accrual and increases fracture risk. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;(16):1709695. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1709695>.
62. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;11(13):946695. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946695>.
63. Davies HO. A local audit evaluating bone health in patients with functional hypothalamic amenorrhoea secondary to an eating disorder and a review of the application of hormone therapy in this clinical setting. *Post Reproductive Health*. 2024;30(3):182–189. DOI: <https://doi.org/10.1177/20533691241261749>.
64. Ihalainen JK, Mikkonen RS, Ackerman KE, Heikura IA, Mjosund K, Valtonen M, et al. Beyond menstrual dysfunction: Does altered endocrine function caused by problematic low energy availability impair health and sports performance in female athletes? *Sports Medicine*. 2024;54(9):2267–2289. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02065-6>.
65. Zheng Y, Li J, Li Y, Wang J, Suo C, Jiang Y, et al. Plasma proteomic profiles reveal proteins and three characteristic patterns associated with osteoporosis: A prospective cohort study. *Journal of Advanced Research*. 2025;75:491–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.10.019>.
66. Donner DG, Elliott GE, Beck BR, Forwood MR, Du Toit EF. The effects of visceral obesity and androgens on bone. *Osteoporosis International*. 2016;27(3):1073–1082. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3345-1>.
67. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;18(12):585887. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.

68. Singhal V, Reyes KC, Pfister B, Ackerman K, Slattery M, Cooper K, et al. Bone accrual in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes and non-athletes. *Bone*. 2019;120:305–313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.010>.
69. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;22(13):953180. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>.
70. Behary P, Comninou AN. Bone perspectives in functional hypothalamic amenorrhea: An update and future avenues. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;20(13):923791. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923791>.
71. Shufelt CL, Saadedine M, Cook-Wiens G, Pisarska M D, Manson JE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and preclinical cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023;109(1):e51–e57. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad498>.
72. Marjollet J, Buscato M, Davezac M, Vessieres E, Gosset A, Adlanmerini M, et al. Estrogen receptors and vascular aging. *Medical Sciences*. 2024;40(10):729–736. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2024115>.
73. Pourbagher-Shahri AM, Farkhondeh T, Talebi M, Kopustinskiene DM, Samarghandian S, Bernatoniene J. An overview of NO signaling pathways in aging. *Molecules*. 2021;26(15):4533. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154533>.
74. Gersh F, O'Keefe JH, Elagizi A, Lavie CJ, Laukkanen JA. Estrogen and cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2024;84:60–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.015>.
75. Guajardo-Correa E, Silva-Agüero JF, Calle X, Chiong M, Henríquez M, García-Rivas G, et al. Estrogen signaling as a bridge between the nucleus and mitochondria in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:968373. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.968373>.
76. Grosman-Rimon L, Wright E, Freedman D, Kachel E, Hui S, Epstein I, et al. Can improvement in hormonal and energy balance reverse cardiovascular risk factors in athletes with amenorrhea? *American Journal of Physiology heart and Circulatory Physiology*. 2019;317(3):H487–H495. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00242.2019>.
77. Tegg NL, Myburgh C, O'Donnell E, Kennedy M, Norris CM. Impact of secondary amenorrhea on cardiovascular disease risk in physically active women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(6):e033154. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033154>.
78. Klejc K, Safwan N, Stouffer K, Berga S, Hurtado Andrade MD, Faubion SS, et al. Psychosocial stress in women with functional hypothalamic amenorrhea and potential implications for cardiovascular disease risk. *Stress*. 2025;28(1):2589533. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2589533>.

Информация об авторах

Инна Вадимовна Лаврентьева ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lavr6607@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7666-0076>

Ольга Валентиновна Прохорова — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-4528>

Наталья Маратовна Милыева — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: soneta64@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

Татьяна Анатольевна Обоскалова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oboskalova-tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Information about the authors

Inna V. Lavrentieva ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lavr6607@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7666-0076>

Olga V. Prokhorova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-4528>

Natalia M. Milyaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: soneta64@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

Tatyana A. Oboskalova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oboskalova-tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Рукопись получена: 26 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 8 июня 2026. Принята к публикации: 31 июля 2026.

Received: 26 February 2026. Revised: 8 June 2026. Accepted: 31 July 2026.

УМЖ

UMJ